

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA DEMAM CAUSA INFEKSI VIRUS DAN  
BAKTERI TERHADAP NILAI NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO  
(NLR), MONOCYTE LYMPHOCYTE RATIO (MLR) DAN PLATELET  
LYMPHOCYTE RATIO (PLR)**

*ASSOCIATION BETWEEN FEVER IN BACTERIAL AND VIRAL INFECTIONS  
WITH NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), MONOCYTE  
LYMPHOCYTE RATIO (MLR), AND PLATELET LYMPHOCYTE RATIO (PLR)*

Disusun Dan Diajukan oleh :

**TRI YULIA RINI**

**C101215207**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**HUBUNGAN ANTARA DEMAM CAUSA INFEKSI VIRUS DAN  
BAKTERI TERHADAP NILAI NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO  
(NLR), MONOCYTE LYMPHOCYTE RATIO (MLR) DAN PLATELET  
LYMPHOCYTE RATIO (PLR)**

*ASSOCIATION BETWEEN FEVER IN BACTERIAL AND VIRAL INFECTIONS  
WITH NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), MONOCYTE  
LYMPHOCYTE RATIO (MLR), AND PLATELET LYMPHOCYTE RATIO (PLR)*

**TESIS**

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

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun Dan Diajukan oleh :

**TRI YULIA RINI**

**C101215207**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA DEMAM CAUSA INFEKSI VIRUS DAN BAKTERI  
TERHADAP NILAI NEUTROPHYL LYMPHOCYTE (NLR),  
MONOCYTE LYMPHOCYTE RATIO (MLR) DAN  
PLATELET LYMPHOCYTE RATIO (PLR)

ASSOCIATION BETWEEN FEVER IN BACTERIAL AND VIRAL INFECTION WITH  
NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), MONOCYTE LYMPHOCYTE RATIO (MLR),  
AND PLATELET LYMPHOCYTE RATIO (PLR)

Disusun dan diajukan oleh :

**TRI YULIA RINI**

Nomor Pokok : C101215207

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 03 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

  
dr. Satriawan Abadi, Sp.PD.K-IC  
NIP.197908252005021003

  
dr. Sudirman Katu, Sp.PD.K-PTI  
NIP.197006132001121002

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

  
Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP  
NIP.197506132008121001

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

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Tri Yulia Rini

No. Stambuk : C101215207

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan inibahwa Tesis dengan judul HUBUNGAN ANTARA DEMAM CAUSA INFEKSI VIRUS DAN BAKTERI TERHADAP NILAI NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), MONOCYTE LYMPHOCYTE RATIO (MLR) DAN PLATELET LYMPHOCYTE RATIO (PLR) adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis 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, Agustus 2022

Yang menyatakan,



Tri Yulia Rini

## KATA PENGANTAR

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

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya 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 Makassar.

2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM**

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau selaku mentor atas bimbingan, motivasi, nasehat berharga, kasih sayang dan bantuannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.

Begitu banyak air mata yang tertumpahkan di pundak Beliau.

3. **Dr. dr. Andi Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN.** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** Penasehat dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini Telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu selama saya dalam proses Pendidikan ini.

5. **Prof.Dr.dr. Andi Makbul Aman, SpPD,K-EMD, FINASIM** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga.

Terima Kasih juga saya Ucapkan kepada Beliau karena selalu membuat kami peserta didik tertawa bahagia,Banyak candaan bersama Beliau yang sangat Lucu membuat Hati terhibur di saat hati sedang sedih.

6. **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD, K-P** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya Ucapkan kepada Beliau karena telah menjadi Penasehat Akademik saya yang selalu sabar selama saya menjalani pendidikan ini.

7. **Dr.dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, FINASIM** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang

senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau yang telah banyak memberikan nasehat nasehat spritual dan keagamaan selama saya menempuh pendidikan ini.

8. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, FINASIM** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

Terima kasih pula saya Ucapkan kepada Beliau karena selama ini selain sebagai pembimbing, Beliau sekaligus menjadi kakak tempat curahan hati di kala sedih dan senang.

9. **dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, KIC, FINASIM** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang Tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

11. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.

12. Para penguji: **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr.dr.Hasyim Kasim,**

**Sp.PD,K-GH,FINASIM, Dr.dr.Andi Fachruddin,Sp.PD,K-HOM, FINASIM  
dr.Risna Halim, SpPD,K-PTI, dan Dr.dr. Arifin Seweng, MPH.**

13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islarn Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RS. Sorowako, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini
15. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur yang sudah seperti saudara kandung **Dr. vera, Dr. Junaidi, Dr. Trina, Dr. Nurmila, Dr. Kartika Handayani, Dr. Asyura, Dr. Andi, Dr. Ivan, Dr. Uca, Dr. Resy** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini,saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **Suami saya yg Tercinta dan Tersayang yang selalu sabar memberikan Support dan bimbingan Haidar Marissangan, Orang Tua saya yang Tercinta dan saya hormati yang tak henti hentinya mendoakan anaknya Adi Riyanto dan Junirah, saudara saudari saya Dewi Yulia Indah, Ida Aries, Rakhmat Adi Cipta**, terima kasih atas kasih sayang, dukungan, dan Doa agar saya dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 1 Agustus 2022

Tri Yulia Rini

## DAFTAR ISI

<b>JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....</b>	<b>iv</b>

<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL DAN GAMBAR .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1. Latar Belakang Masalah .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Rumusan Masalah .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Tujuan Penelitian .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3.1. Tujuan umum .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3.2. Tujuan khusus .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4. Manfaat Penelitian .....</b>	<b>3</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1. Demam .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Neutrofil .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Limfosit .....</b>	<b>18</b>
<b>2.4. Monosit .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5. Trombosit .....</b>	<b>25</b>
<b>2.6. Mekanisme Pengenalan Bahaya .....</b>	<b>27</b>
<b>2.7. <i>Neutrophil-lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte-Lymphocyte Ratio (MLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)</i> sebagai penanda biologis .....</b>	<b>29</b>
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN</b>	
<b>3.1. Kerangka Teori .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2. Kerangka Konsep .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Hipotesis Penelitian .....</b>	<b>32</b>
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
<b>4.1. Rancangan/Jenis Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.1. Tempat penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.2. Waktu penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.4. Ukuran Sampel .....</b>	<b>35</b>

<b>4.5. Metode Pengumpulan Sampel .....</b>	<b>35</b>
<b>4.5.1. Kriteria inklusi .....</b>	<b>35</b>
<b>4.5.2. Kriteria eksklusi .....</b>	<b>36</b>
<b>4.6. Bahan Penelitian dan Alat Penelitian .....</b>	<b>36</b>
<b>4.7. Teknik dan Analisis Data .....</b>	<b>36</b>
<b>4.7.1. Kriteria objektif .....</b>	<b>36</b>
<b>4.7.2. Definisi operasional .....</b>	<b>36</b>
<b>4.7.3. Analisa data .....</b>	<b>37</b>
<b>4.8. Alur Penelitian .....</b>	<b>38</b>

## **BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

<b>5.1. Hasil Penelitian</b>	
<b>5.1.1. Karakteristik pasien .....</b>	<b>39</b>
<b>5.1.2. Hubungan NLR terhadap diagnosa akhir .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1.3. Hubungan MLR terhadap diagnosa akhir .....</b>	<b>41</b>
<b>5.1.4. Hubungan PLR terhadap diagnosa akhir .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2. Pembahasan .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2.1. Hubungan NLR terhadap diagnosa akhir .....</b>	<b>43</b>
<b>5.2.2. Hubungan MLR terhadap diagnosa akhir .....</b>	<b>52</b>
<b>5.2.3. Hubungan PLR terhadap diagnosa akhir .....</b>	<b>55</b>
<b>5.3. Kelemahan Penelitian .....</b>	<b>57</b>

## **BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN**

<b>6.1. Kesimpulan .....</b>	<b>59</b>
<b>6.2. Saran .....</b>	<b>59</b>

## **DAFTAR PUSTAKA**

## **DAFTAR TABEL DAN GAMBAR**

<b>Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabel 2. Frekuensi diagnosis akhir .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabel 3. Rata-rata NLR berdasarkan diagnosa akhir .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabel 4. Rata-rata MLR berdasarkan diagnosa akhir .....</b>	<b>42</b>

<b>Tabel 5.</b> Rata-rata PLR berdasarkan akhir .....	43
<b>Gambar 1.</b> Morfologi neutrofil normal yang dilihat (A) dengan menggunakan mikroskop elektron dan (B) dengan mikroskop cahaya .....	12
<b>Gambar 2.</b> Adesi neutrofil pada endotel vaskular .....	15
<b>Gambar 3.</b> Neutrofil melakukan diapedesis melewati endotel vaskular .....	16
<b>Gambar 4.</b> Komposisi <i>T-cell receptors</i> (TCR) dan <i>B-cell receptors</i> (BCR) ..	20
<b>Gambar 5.</b> Tahapan proses fagositosis .....	24
<b>Gambar 6.</b> Platelet memainkan sejumlah peran dalam inflamasi dan respon imun .....	26
<b>Gambar 7.</b> Sinyal 0 memainkan peranan yang penting pada autofagi dan imunitas .....	28

## DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	<i>analysis of varience</i>
AR	arthritis reumatoid
AUC	<i>area under curve</i>
BCR	<i>B-cell receptors</i>

BlyS	<i>B-lymphocyte stimulator</i>
BUN	<i>blood urea nitrogen</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CNTF	faktor siliari neutropik
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
COX	siklooksigenase
CRP	<i>c-reactive protein</i>
DAMP	<i>damage-associated molecular pattern molecules</i>
DHF	<i>dengue hemorrhagic fever</i>
ESR	<i>erythrocyte sedimentation rate</i>
FIM	<i>factor increasing monocytopoiesis</i>
GM-CSF	<i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GRO- $\alpha$	<i>growth-related oncogene-<math>\alpha</math></i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
ICAM	<i>intercellular adhesion molecules</i>
IFN- $\gamma$	interferon gamma
IGD	instalasi gawat darurat
IL	interleukin
LT	leukotrin
MCP-1	<i>monocyte chemotactic protein</i>
M-CSF	<i>macrophage colony-stimulating factor</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MLR	<i>monocyte-lymphocyte ratio</i>
MMP	matriks metaloproteinase
MMP-3	stromelisin
MMP-8	<i>neutrophil collagenase-2</i>
MMP-9	gelatinase B

MMP-25	leukolisin
MPO	mieloperoksidase
NLR	<i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>
NK	<i>natural killer</i>
NST	nukleus traktus solitarius
PAMP	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PECAM	<i>platelet-endothelial cell adhesion molecules</i>
PPPF	<i>preformed pyrogenic factors</i>
PG	prostaglandin
PLR	<i>platelet-lymphocyte ratio</i>
PMN	<i>polymorphonuclear neutrophil</i>
PRR	<i>pattern recognition receptors</i>
RSUP	rumah sakit umum pusat
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
SCF	<i>stem cell factor</i>
SLE	<i>systemic lupus erythematosus</i>
SPSS	<i>statistical package for the social sciences</i>
TGF	<i>tumour growth factor</i>
TCR	<i>T-cell receptor</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TRAIL	<i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>

## **ABSTRAK**

**Tri Yulia Rini : Hubungan Antara Demam Causa Infeksi Virus Dan Bakteri Terhadap Nilai Neutrophil-lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte-Lymphocyte Ratio(MLR), dan Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) Di bimbing oleh Satriawan Abadi dan Sudirman Katu**

**Latar Belakang:** Infeksi bakteri dan infeksi virus seringkali sulit untuk dibedakan dalam praktik klinis rutin. Penanda biologis yang berasal dari pemeriksaan rutin sangat diperlukan

untuk mempersingkat waktu dalam mendiagnosa dan memberikan terapi. *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR), *monocyte-lymphocyte ratio* (MLR), dan *platelet-lymphocyte ratio* (PLR) belakangan ini dipertimbangkan penggunaannya dalam membedakan jenis infeksi pada pasien dengan demam.

**Metode:** Penelitian menggunakan desain penelitian kohort prospektif terhadap pasien demam yang masuk ke unit gawat darurat. NLR, MLR, dan PLR awal akan diperiksa dan dikategorisasi berdasarkan jenis infeksi yang dialami. Uji ANOVA dan *t-test* digunakan untuk mengetahui perbedaan diantara kelompok penelitian dengan nilai  $\alpha = 0,05$ .

**Hasil :** sebanyak 207 pasien (laki-laki 92 [44%]) dengan demam dilibatkan dalam penelitian ini dengan rata-rata umur sekitar  $45,6 \pm 14,6$  tahun. Mayoritas pasien dengan gejala demam disebabkan oleh infeksi bakteri. Infeksi bakteri (infeksi saluran kemih, kolesistitis akut, dan pneumonia) secara signifikan memiliki nilai NLR dan MLR yang tinggi dibandingkan infeksi virus ( $P < 0,001$ ). Sementara, nilai PLR secara umum ditemukan lebih rendah pada kasus dengan infeksi virus.

**Kesimpulan:** Infeksi bakteri sangat berkaitan dengan nilai NLR dan MLR yang tinggi, sementara PLR secara umum lebih rendah pada kasus infeksi virus.

**Kata kunci :** *neutrofil, limfosit, monosit, trombosit, demam*

## ABSTRACT

**Tri Yulia Rini : Association of bacterial/viral infections with neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in patients presenting with fever (supervised by Satriawan Abadi and Sudirman Katu)**

**Background of the Study:** Bacterial and Viral infections are often hard to be distinguished in daily clinical practice. Biological markers obtained from a routine examination play an

important role to minimize time in providing diagnose and giving therapy. Recently, the use of Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR) is greatly considered to differentiate types of infection found in the patients presenting with fever.

**Method:** This study uses prospective cohort study design and involves patients presenting with fever who are admitted to the ICU. The initial NLR, MLR, and PLR is examined and categorized into types of infection found. The ANOVA test and t-test are performed to find out the difference among study groups with the value of  $\alpha = 0,05$ .

**Result :** This study involves 207 patients (92 male patients [44%]) presenting with fever with the average age of  $45,6 \pm 14,6$  years old. The majority of cases (135 cases [66,5%]) in patients with fever results from bacterial infection; The study also finds 47 cases (34,8%) of typhoid fever and 30 cases (22,2%) of pulmonary tuberculosis. Dengue hemorrhagic fever (DHF) is the most commonly found viral infection with 52 cases (76,4%). The significant diagnose of bacterial infection shows higher value of NLR and MLR than that of viral infection ( $P < 0,001$ ); Urinary tract infection has the highest value of NLR and MLR, amounting to  $9,4 \pm 3,6$  and  $0,23 \pm 0,20$ , respectively. In general, the value of PLR is lower than that of viral infection ( $P < 0,001$ ).

**Conclusion:** Neutrophil-lymphocyte ratio, MLR and PLR have benefit to predict diagnosis for the patients presenting with a fever. Bacterial infection is associated with the high value of NLR and MLR, and PLR generally has a lower value in viral infection cases.

**Key Words:** *neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet, fever, bacteria, virus*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Pada penanganan pasien-pasien yang mengalami cedera atau gangguan di unit gawat darurat sangat penting untuk mendeteksi pasien yang berada pada risiko luaran yang buruk ataupun letal. Penentu utama luaran pasien tersebut adalah beranya cedera (trauma, infeksi) serta respon imunoinflamatorik. Sulit untuk menemukan penanda biologi respon imun pada sejumlah penyakit, terutama pada penyakit kritis, tanpa memperhatikan penyebabnya, dengan nilai prediktif yang baik terhadap luaran karena terdapat mekanisme yang luas dan kompleks pada mediator terkait imun tersebut. Banyak diantara penanda biologis yang telah diteleiti dalam lingkungan klinis menunjukkan hasil yang tidak sesuai. Belakangan ini, beberapa parameter sederhana, yang berasal dari pemeriksaan darah lengkap, telah dievaluasi sebagai penanda biologis potensial meski dengan hasil yang beragam dan belum ada konsesus yang menyinggung akurasi dan manfaat klinisnya sejauh ini, diantaranya adalah rasio neutrofil-limfosit (*neutrophil-to-lymphocyte ratio/NLR*), rasio monosit-limfosit (*monocyte-to-lymphocyte ratio/MLR*), dan, yang paling jarang, rasio trombosit-limfosit (*platelet-to-lymphocyte ratio/PLR*).<sup>1,2,3</sup> Neutrofil, monosit, limfosit, dan platelet merupakan sejumlah komponen yang terlibat dalam proses inflamasi akibat infeksi, bakteri ataupun virus, sebagai pertahanan tubuh ataupun untuk mempertahankan hemostasis.<sup>4,5,6</sup> Sehingga, perubahan jumlah pada komponen-komponen tersebut dapat ditemukan pada kondisi infeksi, yang pada beberapa penelitian memiliki makna yang mampu membedakan antara infeksi virus dan bakteri.<sup>2,3</sup>

Yang sering ditemukan, tetapi tidak selalu, adalah hubungan antara infeksi bakteri dan leukositosis, dan adanya hubungan antara infeksi virus terhadap limfositosis.<sup>2</sup>

Secara umum, dalam penelitian yang ingin diajukan saat ini, kami akan memperluas analisa dengan menginvestigasi hubungan antara nilai NLR, MLR dan PLR pada pasien yang masuk dengan demam terhadap diagnosa akhir pasien yang dibatasi berdasarkan patogen yang menginfeksi, yakni infeksi bakteri dan infeksi virus.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah nilai NLR, MLR, dan PLR memiliki keterkaitan terhadap infeksi bakteri atau virus pada pasien dengan demam.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Menilai hubungan antara NLR, MLR, dan PLR terhadap diagnosis akhir, terkhusus infeksi bakteri atau virus, pada pasien dengan gejala demam di unit gawat darurat.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

- Menilai hubungan antara NLR terhadap infeksi bakteri atau virus.
- Menilai hubungan antara MLR terhadap infeksi bakteri atau virus.
- Menilai hubungan antara PLR terhadap infeksi bakteri atau virus.

## **1.4. Manfaat penelitian**

Bila peranan nilai NLR, MLR, dan PLR pada pasien dengan demam dalam membedakan antara infeksi bakteri dan virus telah diketahui, maka hal ini akan :

- Dapat digunakan sebagai parameter biologis diagnostik pelengkap bersama sejumlah parameter lain untuk mendukung terlaksananya diagnosis yang segera.
- Dapat digunakan sebagai parameter biologis prognostik untuk menunjang tatalaksana yang dini selain untuk mencegah terjadinya kerusakan sekunder yang mungkin terjadi dan meningkatkan kualitas luaran.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Demam**

Respon demam merupakan suatu pertanda infeksi atau keadaan inflamasi yang telah diketahui selama jutaan tahun. Temperatur demam sangat berkaitan dengan respon inflamasi yakni panas (kalor) yang merupakan salah satu dari tanda kardinal inflamasi, selain dengan nyeri (dolor), kemerahan (rubor), dan pembengkakan (tumor). Terdapat bukti yang sangat banyak yang menyebutkan bahwa peningkatan suhu 1 - 4°C suhu tubuh yang terjadi selama demam berkaitan dengan perbaikan masa hidup dan resolusi pada sejumlah infeksi. Namun, demam tidak selamanya bermanfaat, khususnya pada kasus inflamasi ekstrim, yang menurunkan suhu lebih baik dibandingkan peningkatan suhu tubuh yang dianggap sebagai mekanisme protektif.<sup>7</sup>

- **Definisi temperatur normal dan febris**

Akibat besarnya variasi temperatur tubuh terhadap sejumlah faktor, definisi temperatur tubuh yang febris masih menjadi kontroversi dengan sejumlah definisi yang bervariasi berdasarkan masing-masing penulis. Namun, sebagian besar peneliti setuju dengan suatu penelitian yang dalam penelitiannya menggunakan termometer yang telah terkalibrasi secara modern untuk mengukur 700 temperatur oral awal dari 148 dewasa sehat yang berada pada usia pertengahan dari sejumlah ras. Dalam penelitian tersebut, temperatur oral rata-rata adalah  $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  ( $98,2^{\circ}\text{F}$ ) dan temperatur tubuh menunjukkan suatu ritme sirkadian dengan 99th persentil populasi tersebut memiliki temperatur pagi maksimum (jam 06.00 AM) sebesar  $37,2^{\circ}\text{C}$  dan temperatur sore maksimum (jam 04.00 PM) sebesar  $37,7^{\circ}\text{C}$ . Oleh karena itu, berdasarkan data penelitian tersebut, demam pada dewasa yang berusia pertengahan didefinisikan sebagai temperatur oral dini hari  $> 37,2^{\circ}\text{C}$  ( $> 99^{\circ}\text{F}$ ) atau temperatur  $> 37,7^{\circ}\text{C}$  ( $> 100^{\circ}\text{F}$ ) di seluruh waktu pengukuran.<sup>8</sup> Sementara itu berdasarkan konsensus penanganan gangguan febris yang diterbitkan oleh sejumlah pihak yang terkait seperti *World Health Organization* (WHO), dan *Society of Critical Care Medicine* dan *Infectious Disease Society of America* (IDSA), temperatur rektal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100,4^{\circ}\text{F}$ ) atau temperatur aksila  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  ( $99,5^{\circ}\text{F}$ ) menunjukkan kondisi demam pada orang dewasa dan anak-anak.<sup>9</sup>

Pada pasien geriatri ( $> 65$  tahun), yang nampaknya memiliki temperatur tubuh yang lebih rendah, IDSA mendefinisikan demam sebagai temperatur oral  $> 100^{\circ}\text{F}$  ( $37,8^{\circ}\text{C}$ ); atau temperatur oral yang berulang menunjukkan  $> 99^{\circ}\text{F}$  ( $37,2^{\circ}\text{C}$ ) atau temperatur rektal  $> 99,5^{\circ}\text{F}$  ( $37,5^{\circ}\text{C}$ ); atau (3) peningkatan temperatur  $> 2^{\circ}\text{F}$  ( $> 1,1^{\circ}\text{C}$ ) pada temperatur awal.<sup>9</sup>

- **Patofisiologi demam**

Pada demam titik keseimbangan termal bergeser ke tingkat yang lebih tinggi

sehingga suhu normal perifer dan sentral saat ini dirasakan sebagai sinyal suhu yang dingin oleh sirkuit termoregulator. Akibatnya, demam berbeda dari *heat stroke* dan hipertermia yakni suhu tubuh meningkat tanpa adanya peningkatan yang sesuai dengan titik keseimbangan termal.<sup>9</sup>

Sepsis ditemukan sebagai penyebab demam terbanyak pada pasien yang dirawat di rumah sakit, selain malignansi, iskemik jaringan, dan reaksi obat-obatan, dengan persentase yang lebih kecil. Demam neurogenik, dan demam yang terkait endokrinopati, jarang ditemukan.<sup>10</sup>

Secara umum, demam merupakan suatu pertanda infeksi atau penyakit-penyakit inflamasi. Demam ditimbulkan oleh akumulasi dari kerja dari sejumlah respon autonomik, seperti vasokonstriksi perifer dan penurunan pengeluaran keringan, penurunan kehilangan panas tubuh, dan menggigil, ataupun tanpa menggigil.<sup>11</sup> Inisiasi, manifestasi dan regulasi respon demam bergantung pada peranan pirogenik dan anti-piretik dari sejumlah substansi eksogen dan endogen. Meskipun pirogen secara langsung dan tidak langsung menyebabkan demam, kriogen mencegah peningkatan suhu yang berlebihan. Keseimbangan dalam interaksi antara pirogen dan kriogen merupakan penentu tinggi dan durasi respon demam terhadap setiap adanya permasalahan imun.<sup>9</sup>

**Pirogen.** Pirogen diklasifikasikan menjadi pirogen eksogen (dihasilkan di luar pejamu) dan endogen (dihasilkan oleh pejamu) berdasarkan lokasi produksi pirogen. Pirogen eksogen, selalu, bagian atau keseluruhan mikroorganisme atau produk mikroorganisme seperti toksin. Komponen dinding sel bakteri gram negatif – lipopolisakarida (LPS) masih merupakan pirogen eksogen yang paling banyak diteliti dan sebagian besar data respon demam saat ini berdasarkan penelitian yang menggunakan LPS sebagai agen pirogenik. Pirogen eksogen lain yang signifikan

secara klinis diantaranya muramil dipeptidasi – kandungan dinding sel mikroorganisme, dan enterotoksin *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus* grup A dan B yang seluruhnya disebut dengan superantigen.<sup>9</sup>

Pirogen endogen umumnya sitokin pirogenik diantaranya interleukin (IL)-6, IL-1, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan faktor siliari neurotropik (CNTF) dan *tumour necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ). Pirogen endogen dihasilkan oleh sel-sel imun seperti neutrofil, makrofag dan limfosit serta sel-sel endotelial, astrosit dan sel glia sebagai respon terhadap pirogen eksogen. Beberapa substansi kompleks antibodi-antigen, asam empedu inflamatori, komplemen dan sejumlah molekul turunan dari limfosit dapat berperan sebagai pirogen tanpa induksi pirogen eksogen.<sup>8</sup>

**Kriogen.** Kriogen diantaranya adalah sitokin anti-inflamasi (misalnya, IL-10), hormon (misalnya,  *$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone*, *corticotrophin relasing hormon* dan kortikotropin) dan sejumlah produk neuroendokrin lain (misalnya, neuropeptida Y, bombesin, dan tiroliberin), sitokrom P-450 (P-450), dan lain-lain. Kriogen tersebut akan meningkatkan efek anti-piretik dengan menghambat sintesis sitokin pirogenik (misalnya, glukokortikoid), menghambat reseptor sitokin (misalnya, reseptor antagonis IL-1), dan meningkatkan kehilangan panas tubuh melalui peningkatan sensitivitas neuron yang sensitif terhadap panas (yakni, bombesin), selain mekanisme yang lain. Sistem antipiretik endogen ini akan mencegah pajamu untuk menghadapi dampak destruktif demam.<sup>9</sup>

**Alur demam.** Sinyal demam dibawa oleh pirogen eksogen dan endogen yang pada akhirnya menyebabkan pergeseran sirkuit termoregulasi melalui dua alur, yang disebut alur humoral dan alur neural.<sup>9</sup>

i. Alur humoral

Pada alur ini, sinyal demam dibawa oleh komponen produk mikroba yang

disebut *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) atau sitokin pirogen. PAMPs dari mikroorganisme di sirkulasi, misalnya LPS gram negatif, diketahui akan berikatan dengan *toll like receptor 4* (TLR-4) pada sejumlah sel. Dengan ikatan dan aktivasi TLR-4 yang berada pada kapiler yang mengalami fenestrasi pada organ sirkumventrikula pada sawar darah otak, ikatan tersebut akan menyebabkan pelepasan *prostaglandin E<sub>2</sub>* (PGE<sub>2</sub>) yang berasal dari alur asam arakidonat pada membran sitoplasmik. PGE<sub>2</sub> merupakan molekul berukuran kecil yang sangat mudah berdifusi pada sawar darah otak, berikatan dengan reseptor PGE<sub>2</sub> (reseptor EP<sub>3</sub>) yang spesifik pada area preoptik dan mengaktivasi neuron termal pada hipotalamus anterior untuk meningkatkan titik keseimbangan termal. Masih belum jelas apakah produk mikroba juga dapat menyebabkan peningkatan titik keseimbangan termal melalui pengaruh langsung ke otak.<sup>9</sup>

Meskipun PGE<sub>2</sub> sangat penting dalam respon demam, sejumlah sitokin dan banyak mediator inflamasi lainnya dapat mengaktivasi respon febril. Aktivasi neuron termal secara langsung tanpa adanya keterkaitan PGE<sub>2</sub> dilakukan oleh sitokin yang mungkin bertanggung jawab terhadap hiperpireksia yang terlihat pada infeksi sistem saraf pusat dan hemoragik. Pada kondisi-kondisi ini, sifat anti-piretik sistem saraf pusat akan terganggu, menyebabkan peningkatan suhu tubuh secara tidak teratur. Contoh mediator inflamatorik, selain PGE<sub>2</sub>, yang menggeser titik keseimbangan termal diantaranya, bradikinin, *corticotropin releasing hormone*, nitrik oksida, MIP-1, IL-6, dan IL-8 *preformed pyrogenic factors* (PFPF), substansi P dan endotelin-1.<sup>9</sup>

## ii. Alur neural

Sinyal perifer demam dapat berhubungan dengan sistem saraf pusat melalui saraf perifer seperti nervus kutaneus sensoris dan nervus vagus. Aktivasi alur

neural dipercayamenjadi mekanisme lain demam terinisiasi.<sup>9</sup>

Saat ini telah dipertimbangkan bahwa pembentukan PGE secara lokal pada lokasi inflamasi berperan terhadap timbulnya demam melalui aktivasi nervus kutaneus yang sensitif terhadap dingin, yang pada gilirannya mengirimkan sinyal demam kepada bagian otak yang bertanggung jawab terhadap timbulnya demam. Transmisi sinyal demam melalui nervus vagus dilakukan melalui alur yang lebih kompleks. Pirogen yang bersirkulasi seperti LPS mengaktifkan komplemen dan produk komplemen pada gilirannya menstimulasi sel Kupffer hepar untuk memproduksi mediator-mediator endogen termasuk sitokin pirogenik. Sitokin-sitokin ini mengaktifkan nervus vagus cabang hepatic yang akan mentransmisikan sinyal menuju proyeksi sentral nervus vagus di dalam nukleus traktus solitarius (NST). Dari NST, sinyal diproses menuju are preoptik dan hipotalamus melalui berkas noradrenergik ventral, yang menyebabkan pelepasan norepinefrin intrapreoptik.<sup>9</sup>

Norepinefrin memediasi alur vagal melalui peningkatan suhu inti tubuh. Pertama melalui  $\alpha_1$ -*adrenoreceptor-mediated*, kerja cepat, dan tidak bergantung pada PGE<sub>2</sub>, sementara yang kedua  $\alpha_2$ -*AR-mediated*, lambat, dan bergantung pada PGE<sub>2</sub>.<sup>2</sup>

## 2.2. Neutrofil

Neutrofil (*polymorphonuclear neutrophil/PMN*) termasuk ke dalam leukosit polimorfonuklear, yang secara hematopoetik diturunkan dari sel yang menyediakan gambaran nukleus multilobus dan sangat granula intrasitoplasmik yang sangat berkembang (oleh karena itu istilah lainnya adalah granulosit).<sup>12</sup> Neutrofil selalu dianggap sebagai suatu sel yang memiliki masa hidup yang singkat dengan waktu paruh di sirkulasi berkisar 8 jam pada manusia.<sup>13</sup>

Neutrofil merupakan lini pertama pertahanan tubuh terhadap paparan agen invasif dan memiliki jenis sel yang terlibat dalam inflamasi akut dan sejumlah bentuk inflamasi kronik. Neutrofil merupakan leukosit yang paling banyak ditemukan pada aliran darah, biasanya menyusun lebih dari 50% dari seluruh leukosit di aliran darah. Neutrofil dapat dianggap sebagai sel pengawas yang menyisir seluruh aliran darah, memindai infeksi-infeksi jaringan atau keadaan inflamasi lainnya. Sayangnya, kemampuan neutrofil dalam menghancurkan organisme asing sebanding dengan dampak penghancuran jaringan yang dihasilkan.<sup>12</sup>

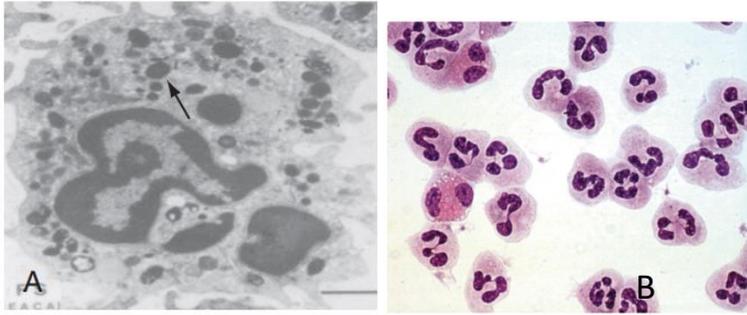
- Asal dan maturasi

Neutrofil secara terus menerus dihasilkan di dalam sumsum tulang dari prekursor mieloid. Produksi harian dapat mencapai  $2 \times 10^{11}$  sel. Proses ini dikontrol oleh *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), yang diproduksi sebagai suatu respon terhadap interleukin-17A (IL-17-A) yang disintesis oleh sel T yang mengatur neutrofil. Selama inflamasi sejumlah neutrofil di jaringan akan meningkat, dan sejumlah kemokin akan mempertahankan jumlah sel yang siap untuk dilepaskan dari sumsum tulang.<sup>13,14</sup>

Neutrofil yang telah menua atau apoptotik akan bersihkan oleh makrofag melalui hepar dan lien (yakni, sistem retikuloendotelial). Mekanisme ini diperkirakan akibat peningkatan molekul adesi P-selektin pada sel-sel Kupffer.<sup>12</sup>

- Morfologi dan kandungan neutrofil

Nukleus neutrofil cenderung memiliki lobus yang lebih banyak (biasanya tiga hingga lima) dibandingkan nukleus dari leukosit polimorf lainnya (**Gambar 1 dan 2**).<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Morfologi neutrofil normal yang dilihat (A) dengan menggunakan mikroskop elektron dan (B) dengan mikroskop cahaya. Pada gambar A, perhatian nukleus multilobus dan granula yang sangat banyak. Setidaknya ada dua populasi granula yang dapat dibedakan. Granula yang lebih besar dan berwarna lebih gelap menunjukkan granula primer (azurofilik), sementara granula yang lebih kecil, yang sedikit lebih pucat umumnya granula sekunder dan mungkin juga termasuk granula gelatinase (panah menunjukkan granul primer)

(Shah B, Burg N, and Pilinger MH. Chapter 11 : Neutrophils in Kelley and Firestain's Textbook of Rheumatology 10<sup>th</sup> Ed. Elsevier. 2017)

**Granul primer.** Granul primer neutrofil terbentuk pertama kali, dan disebut juga sebagai granula azurofilik. Karakteristik granula azurofilik adalah adanya mieloperoxidase (MPO), suatu enzim yang mengkatalis pembentukan asam hipoklorus dari klorida ketika hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) tersedia. Adanya enzim ini dalam granula azurofilik akan menunjukkan gambaran khas berwarna kuning-hijau (yakni, pus).<sup>12</sup>

**Granul sekunder.** Berbeda dengan granul primer atau azurofilik, granul sekunder neutrofil tersusun dari suatu populasi yang membentuk gambaran unik pada neutrofil, sehingga disebut dengan granul spesifik. Granula spesifik memiliki sejumlah kesatuan protein yang terkait dengan membran, termasuk sitokrom, molekul sinyal, dan reseptor. Salah satu famili proteinase penting yang ditemukan pada granula spesifik neutrofil adalah metaloproteinase matriks (MMP). Aktivasi MMP menyebabkan neutrofil mampu untuk mengubah dan mendegradasi komponen integral membran bakteri yang telah terfagositosis. MMP neutrofil tidak terbatas pada penghancuran bakteri. Contohnya, MMP juga penting dalam ekstrasvasi dan diapedesis neutrofil.<sup>12</sup>

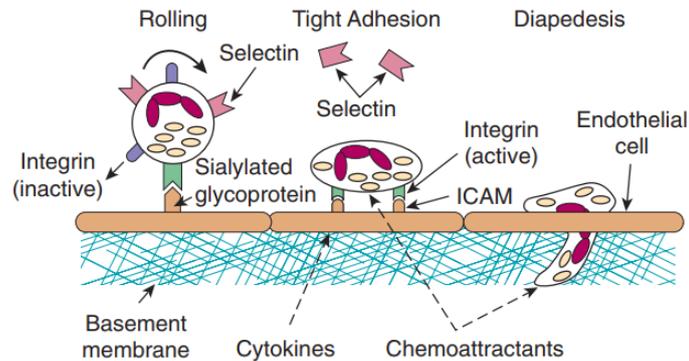
- Aktivasi dan sinyal transduksi neutrofil

Pada neutrofil di aliran darah, untuk melakukan penghancuran terhadap target asing pada perifer, pertama-tama neutrofil tersebut harus mampu merasakan adanya target tersebut di sekitarnya. Neutrofil kemudian harus menempel pada endotel yang teraktivasi melalui interaksi yang melibatkan molekul adesi dan reseptornya (*rolling* dan adesi). Setelah masuk ke pembuluh darah melewati endotel venula paska kapiler (diapedesis), neutrofil bermigrasi ke sumber sinyal (kemotaksis). Akhirnya, neutrofil menemui target, menelannya, dan menghancurkan target tersebut. Secara keseluruhan, proses yang memungkinkan neutrofil untuk berespon terhadap mekanisme tersebut disebut sebagai aktivasi neutrofil. Karena adanya potensi kerusakan jaringan yang dihasilkan, aktivasi neutrofil harus diatur sebaik mungkin. Pada lokasi inflamasi, sinyal inflamasi ataupun sinyal yang berasal dari bakteri akan ditemukan dalam jumlah yang sangat besar. Senyawa ini akan menstimulasi sel endotel disekitar inflamasi. Stimulan-stimulai tersebut, seperti lipopolisakarida yang berasal dari bakteri, serta sejumlah sitokin dan kemoatraktan, seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-17, akan mendukung sel endotel memproduksi molekul adesi pada sisi lumen pembuluh darah, seperti selektin P, selektin E, dan beberapa integrin (**Gambar**).<sup>12,14,15</sup>

- Fungsi neutrofil

**Adesi.** Salah satu aspek penting respon inflamasi adalah kemampuan neutrofil untuk melekat pada endotel pembuluh darah dalam persiapan untuk bergerak ke dalam jaringan (**Gambar 2**). Neutrofil yang terstimulasi juga memiliki kemampuan untuk melekat satu sama lain (agregasi homotipik), yang dapat membawa neutrofil mendekat kepada neutrofil yang telah melekat pada pembuluh darah atau mengkonsentrasikannya pada lokasi inflamasi. Beberapa famili molekul adesi terbukti

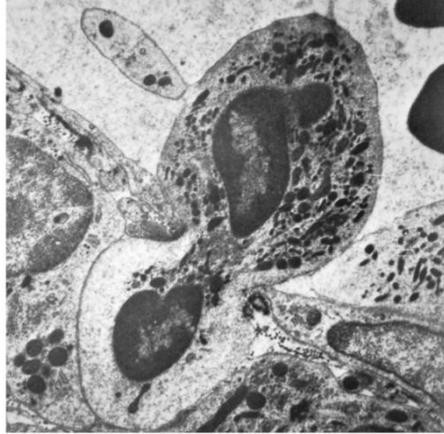
berperan terhadap proses ini, diantaranya selektin, integrin, *intercellular adhesion molecules* (ICAMs), dan glikoprotein.<sup>12</sup>



**Gambar 2.** Adesi neutrofil pada endotel vaskular. *Kiri, rolling.* Neutrofil yang tidak terstimulasi melekat dengan afinitas yang rendah terhadap endotel venul paska kapiler yang tidak terstimulasi, suatu proses yang dimediasi oleh interaksi selektin (pada neutrofil dan endotel dengan glikoprotein dan menyebabkan *rolling* neutrofil pada dinding pembuluh darah. *Tengah, adesi kuat.* Terpaparnya neutrofil terhadap kemoatraktan menyebabkan aktivasi integrin (CD11a/CD18, CD11b/CD18); paparan endotel terhadap sitokin menimbulkan ekspresi *intercellular adhesion molecules* (ICAM). Molekul-molekul tersebut berinteraksi, menyebabkan adesi yang kuat. Secara bersamaan selektin akan terlepas dari permukaan sel. *Kanan, diapedesis.* Neutrofil mengalami diapedesis, menembus endotel dan melewati membran basalis. Neutrofil pada aliran memiliki kapasitas untuk melekat dan bergerak keluar dari vaskular sebagai respon terhadap sinyal jaringan terhadap adanya inflamasi

(Shah B, Burg N, and Pilinger MH. Chapter 11 : Neutrophils in Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 10<sup>th</sup> Ed. Elsevier. 2017)

**Diapedesis.** Mekanisme neutrofil menembus pembuluh darah masih belum jelas sepenuhnya. Salah satu hipotesis memberikan gambaran bahwa neutrofil menembus pembuluh darah melalui pori-pori yang berada di dalam sel endotel itu sendiri, tetapi neutrofil lebih umum menembus pembuluh darah melalui celah antara sel-sel endotel melalui *junction* sel (**Gambar 3**). Diapedesis memerlukan interaksi homotipik antara molekul adesi yang ditemukan pada neutrofil dan sel-sel endotel yang dikenal dengan *platelet-endothelial cell adhesion molecules* (PECAM).<sup>12</sup>



**Gambar 3.** Neutrofil melakukan diapedesis melewati endotel vaskular. **Kemotaksis.** Kemotaksis yang dituntun berdasarkan gradien molekul yang dicapai melalui ekstensi membran ruffles, diikuti oleh pergerakan membran ke arah substrat dan melepaskan tepi pada sisi lain menuju ke arah pergerakan. Pergerakan ini dilakukan melalui proses penyusunan sitoskeleton aktin setelah merasakan gradien kemotaktik melalui sinyal *G protein-coupled receptor* (GPCR) dan P13K

(Shah B, Burg N, and Pilinger MH. Chapter 11 : Neutrophils in Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 10<sup>th</sup> Ed. Elsevier. 2017)

**Fagositosis.** Fagositosis terdiri dari proses pengenalan dan menelan partikel-partikel

yang berukuran lebih besar dari 5  $\mu\text{m}$  ke dalam vesikel membran plasma, yang dikenal dengan fagosom. Fagosit, termasuk neutrofil, mampu menelan patogen mikroba.<sup>16</sup>

Fagositosis dapat diaktivasi melalui proses pengenalan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) oleh neutrofil secara langsung, yang merupakan motif molekul yang ditemukan pada bakteri atau virus (tetapi tidak umum pada sel-sel mamalia). PAMP dikenali oleh *Toll-like receptors* (TLR) dan *pattern recognition receptors* (PRR) lain. Neutrofil manusia mengekspresikan seluruh TLR kecuali TLR3, dan aktivasi TLR menstimulasi fagositosis melalui dukungan terhadap perubahan struktural dan konformasional.<sup>12</sup>

**Degranulasi.** Neutrofil harus mampu menghantarkan sejumlah substansi penting, diantaranya antimikroba, melalui aliran darah dan sewaktu-waktu mampu melepaskan substansi tersebut di waktu yang tepat. Tempat penyimpanan substansi tersebut merupakan suatu vesikel yang disebut granul, dan proses pelepasan dari substansi tersebut disebut dengan degranulasi. Granul dapat mengalami fusi dengan membran

plasma, dan mengalami degranulasi, ataupun mengalami fusi dengan vakuola fagositik untuk membentuk fagolisosom.<sup>12,14,17</sup>

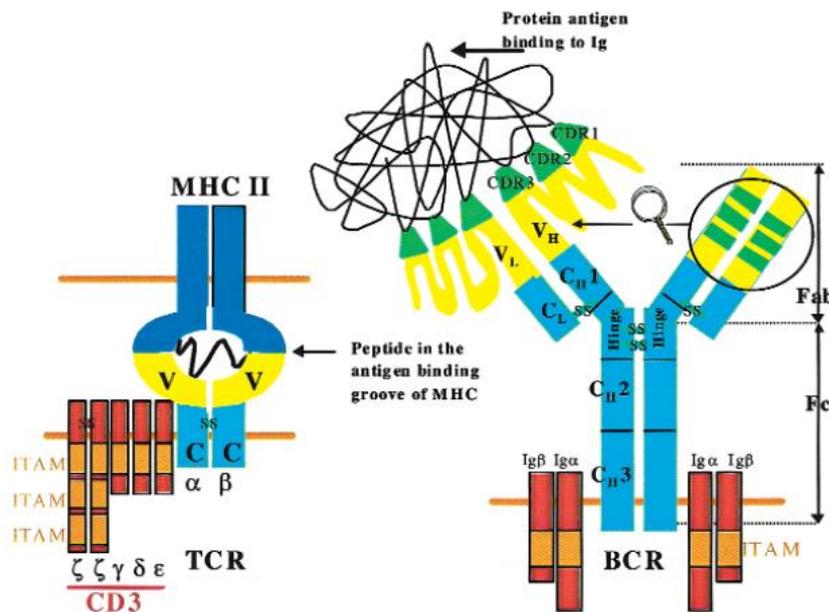
**Produksi mediator proinflamasi.** Selain memiliki fungsi khusus sebagai sel fagositik, fungsi utama lain dari neutrofil adalah untuk melepaskan senyawa proinflamasi yang berada di dalam kompartemen intraseluler dan melepaskan melalui proses eksositosis.<sup>18</sup> Kemampuan neutrofil terstimulasi untuk membebaskan asam arakidonat memiliki dampak terhadap inflamasi akut. Meskipun asam arakidonat memiliki efek kemoatraktan intrinsik dan kemampuan stimulatori neutrofil, metabolik dari asam arakidonat sebenarnya lebih memiliki dampak terhadap inflamasi. Salah satu metabolit yang paling dikenal adalah leukotrin (LT). Neutrofil dapat memproduksi LTB<sub>4</sub>, mediator yang sangat poten terhadap terjadinya kemoatraksi neutrofil. Jalur siklo-oksigenase (COX) merupakan jalur utama lain metabolisme asam arakidonat. Asam arakidonat yang dimetabolisme oleh COX dikonversi menjadi prostaglandin H, yang menjalani sejumlah konversi menjadi bentuk prostaglandin spesifik lain. Prostaglandin yang paling sering ditemui pada inflamasi adalah prostaglandin (PG)E<sub>2</sub>, yang memiliki sejumlah efek proinflamasi diantaranya meningkatkan vasodilatasi, permeabilitas vaskular, dan nyeri. Meskipun neutrofil normal menunjukkan sedikit aktivitas COX, aktivasi yang persisten akan meningkatkan COX-2, yang memberikan kesan bahwa neutrofil berperan terhadap PGE<sub>2</sub> dalam kondisi inflamasi ataupun dalam menurunkan aktivitasnya. Selain asam arakidonat, neutrofil juga mampu menghasilkan sitokin yang memainkan peran dalam kemotaktik neutrofil pada area target. Sitokin yang diproduksi oleh neutrofil diantaranya interleukin (IL)-8, IL-12, MIP-1 $\alpha$  dan  $\beta$  (CCL3 dan CCL4), *growth-related oncogene- $\alpha$*  (GRO- $\alpha$ ), onkstatin M, *monocyte chemotactic protein* (MCP)-1, dan TGF- $\beta$ . Sejumlah penelitian juga telah memberikan kesan bahwa neutrofil juga sebagai

sumber IL-17, sitokin poten yang dapat meningkatkan migrasi dan rekrutmen neutrofil. Molekul lain yang berasal dari neutrofil diketahui menjadi jembatan antara imunitas bawaan dan imunitas bawaan. Neutrofil yang teraktivasi melepaskan *B-lymphocyte stimulator* (BlyS) dan *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL). Meskipun BlyS menstimulasi proliferasi sel B (melalui famili receptor TNF), TRAIL mampu menginduksi efek anti-tumor sel T dan apoptosis.<sup>12</sup>

### 2.3. Limfosit

Sel-sel sistem imun berasal dari sel punca hematopoietik di dalam sumsum tulang. Turunan mieloid dan limfoid dipisahkan selama proses diferensiasi.<sup>19</sup> Limfosit merupakan sel utama pada sistem imun yang merupakan salah satu mekanisme pertahanan yang paling canggih dan komprehensif dalam sistem biologi.<sup>20</sup>

Terdapat tiga kelas besar limfosit – sel B, sel T dan sel *natural killer* (NK) – dan ketiganya memiliki jalur perkembangan yang berbeda.<sup>19</sup> Pertumbuhan sel B dan terutama sel T dari sel punca pluripoten memerlukan diferensiasi yang berkelanjutan pada setiap tahapan perkembangan yang dimulai dari sumsum tulang dan berakhir pada timus (sel T) atau jaringan limfoid perifer (sel B). Selama diferensiasi, limfosit diajarkan untuk mengenali antigen ‘milik sendiri’ dan ‘asing’ melalui ekspresi *antigen-specific antigens* yang dikenal sebagai reseptor sel T (*T-cell receptors/TCR*) dan reseptor sel B (*B-cell receptors/BCR*) (**Gambar 4**). TCR tersusun dari subunit  $\alpha\beta$  atau  $\gamma\delta$ , sementara BCR terdiri dari immunoglobulin yang melekat pada membran.<sup>21</sup>



**Gambar 4.** Komposisi *T-cell receptors* (TCR) dan *B-cell receptors* (BCR). TCR tersusun dari kompleks CD3 dan subunit  $\alpha\beta$  (atau  $\gamma\beta$ ).  $\alpha\beta$  (atau  $\gamma\beta$ ) berikatan dengan epitop *MHC-bound antigenic*, kompleks CD3 mentransduksikan sinyal intraseluler. BCR terdiri dari imunoglobulin permukaan dan molekul asesorius  $Ig\alpha$  dan  $Ig\beta$ . *V*, regio varabel reseptor; *C*, regio konstan reseptor;  $\zeta\zeta\gamma\delta\epsilon$ , subunit-subunit pada kompleks CD3;  $\alpha$  dan  $\beta$ , subunit-subunit TCR; *Ig*, imunoglobulin yang melekat pada membran;  $Ig\alpha$  dan  $Ig\beta$ , molekul asesoris BCR;  $C_H$  dan  $C_L$ , regio konstan pada imunoglobulin rantai berat (*heavy/H*) atau ringan (*light/L*);  $V_H$  dan  $V_L$ , regio variabel dari imunoglobulin rantai H dan L; *CDR*, *complementarity determining region*., *ITAM*, *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*; *F\_c*, fragmen konstan; *F\_ab*, fragmen yang pengikat antigen.  
(Alam R, and Gorska M. *Lymphocyte. J Allergy Clin Immunol.*2003)

- Sel T

Sel T dihasilkan di dalam timus setelah proses migrasi protimosit dari sumsum tulang ke timus yang diikuti oleh sejumlah prekursor timosit. Lebih dari 95% timosit mati di dalam timus, tetapi sebagian kecil populasi yang berasal dari dalam timus adalah sel T  $CD4^+$  atau  $CD8^+$  dan memasuki sistem limfoid sebagai prekursor mentah (*naive*) yang dapat bertahan hidup selama beberapa tahun. Sel T memiliki fungsi yang sangatlah berbeda-beda diantaranya : (i) menyediakan sinyal yang membantu menginduksi sel T dan sel B untuk berproliferasi dan berdiferensiasi, (ii) secara spesifik menghancurkan sel-sel yang terinfeksi atau sel-sel asing, (iii) mengaktivasi makrofag untuk meningkatkan sitotoksitas seluler dan (iv) mengatur respon imun.<sup>19</sup>

- Sel B

Sebagian besar sel B dihasilkan dari dalam sumsum tulang belakang. Sel B matur yang baru memasuki sirkulasi limfoid, tetapi, jika dipicu oleh antigen di dalam aliran perifer, sejumlah sel akan kembali ke sumsum tulang sebagai sel plasma yang berumur panjang yang akan mensekresikan imunoglobulin. Limfosit B merupakan prekursor sel-sel yang memproduksi antibodi. Setiap sel B memproduksi, dan mengekspresikan pada permukaannya, imunoglobulin yang spesifik terhadap masing-masing antigen. Spesifitas imunoglobulin ditentukan oleh gen domain imunoglobulin yang disusun selama limfopoiesis B. Sel B yang mengikat antigen melalui permukaan imunoglobulin harus memperoleh sinyal tambahan jika sel B akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel yang mampu mensekresikan antibodi. Proses tersebut dapat dibantu oleh sel T *helper*, yang mengenali antigen yang dibawa dan dipresentasikan oleh sel B.<sup>19</sup>

- Sel NK

Sel NK nampaknya berkembang di dalam lingkungan sumsum tulang belakang. Sel ini mampu membunuh sel yang gagal mengekspresikan molekul *major histocompatibility complex (MHC) class I* pada permukaannya atau yang mengekspresikan molekul yang terkait stres seluler.<sup>19</sup>

Limfosit bersirkulasi disekitar jaringan tubuh melalui vaskular darah dan limfatik. Pembuluh limfatik mengalir pada ruang ekstrasvaskular dan nodus limfatik merupakan kumpulan jaringan limfoid pada pembuluh limfatik, yang mengatur optimalisasi pertemuan antara limfosit dan antigen. Limfoid aferen mengalirkan menuju nodus limfatik, membawa limfosit sirkuler dan sejumlah sel dendritik yang mengandung antigen dari jaringan sekitar. Limfoid eferen mengembalikan limfosit ke aliran darah, yang merupakan lokasi sel-sel baru

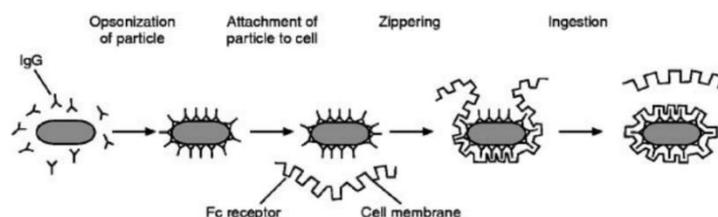
melanjutkan pola sirkulasi untuk mencari antigen. Limfosit yang telah mengenali antigen bermigrasi ke sejumlah jaringan untuk memediasi fungsi efekturnya. Proses tersebut sangat ditentukan oleh profil reseptor kemokin pada limfosit.<sup>19</sup>

#### 2.4. Monosit

Monosit merupakan jenis leukosit yang sangat penting terhadap sistem imunitas bawaan yang memainkan peranan utama dalam mempertahankan pejamu dari patogen yang menginvasi.<sup>22</sup>

Diantara leukosit darah, sel fagositik mononuklear atau monosit merupakan suatu jenis sel dengan plastisitas untuk berkembang menjadi makrofag atau sel-sel dendritik.<sup>22</sup> Monosit berasal dari sumsum tulang dari sel punca pluripoten; sel prekursor langsung monosit adalah promonosit yang diturunkan dari monoblas. Setelah monosit dibentuk melalui pembelahan promonosit, monosit akan bertahan hanya dalam waktu yang singkat (kurang dari satu hari) pada kompartemen sumsum tulang. Ketika monosit memasuki sirkulasi, monosit akan terbagi ke *circulating pool* dan *marginating pool*. Monosit bertahan lebih lama pada sirkulasi, waktu paruh sekitar 71 hari. Kemudian, monosit akan meninggalkan kompartemen ini secara acak melalui proses yang disebut dengan diapedesis dan bermigrasi ke jaringan dan kavitas-kavitas tubuh yang kemudian akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Produksi monosit di dalam sumsum tulang diatur oleh sitokin-sitokin penstimulasi pertumbuhan seperti interleukin 3 (IL-3), *stem cell factor* (SCF), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), dan *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), dan selama inflamasi juga oleh *factor increasing monocytopoiesis* (FIM). Sebagai akibatnya, jumlah monosit pada darah perifer akan meningkat 1,5 – 2 kali lipat, waktu paruh akan berkurang sebanyak kira-kira 12 jam, dan sebagian besar jumlah monosit yang meningkat ini akan bermigrasi menuju lokasi inflamasi.<sup>23</sup>

Monosit akan ditransportasikan dari lokasi asal menuju ke lokasi fungsional, yakni, jaringan dan kavitas tubuh. Di dalam jaringan, monosit akan berdiferensiasi pertama kali menjadi makrofag eksudat, dan kemudian menjadi makrofag residen. Monosit memiliki peralatan untuk mencerna mikroorganisme yang telah teropsonisasi, sel darah merah dan material lainnya. Proses fagositosis dapat dibagi menjadi dua tahap. Pertama, (opsonisasi) partikel dilekatkan pada permukaan fagosit. Opsonin berperan sebagai ligan untuk mengikat partikel ke reseptor spesifik pada permukaan monosit; mikroorganisme dan sel-sel lain yang tidak teropsonisasi akan mengalami ikatan antara struktur gula pada permukaan sel organisme dengan *lectin-like receptors* pada monosit. Setelah ligasi partikel tersebut terhadap permukaan sel monosit, suatu sinyal akan tercipta yang akan mendukung suatu internalisasi. Psudopoda monosit kemudian akan terbentuk dari susunan filamen aktin. Psudopoda akan menempel dengan sat erat pada partikel asing melalui interaksi ligan dengan reseptor pada permukaan sel monosit. Proses ini disebut dengan mekanisme *zipper* (**Gambar 5**). Ketika proses pencernaan selesai partikel tersebut akan berada di sitoplasma dalam suatu vakuola, yang dibentuk oleh sel membran yang terinversi, dan disebut dengan fagosom. Kemudian lisosom akan melakukan fusi dengan fagosom dan enzim lisosomal akan dilepaskan ke dalam fagosom tersebut dan saling berhubungan dengan partikel yang telah difagositkan tersebut. Tahapan selanjutnya dari proses ini adalah mekanisme mikrobisidal dan proses pencernaan akan berlangsung.<sup>23</sup>

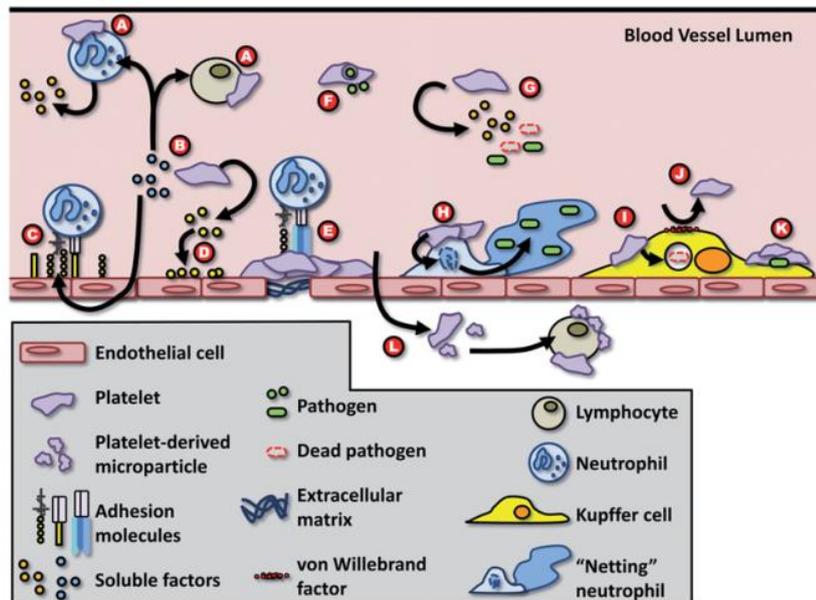


**Gambar 5.** Tahapan proses fagositosis (van Furth R, dan Beekhuizen H. Monocytes in Encyclopedia Immunology. Elsevier. 1998)

## 2.5. Trombosit

Trombosit merupakan sel darah yang tidak bernukleus (diameter 2 – 4  $\mu\text{m}$ ) dengan fungsi yang beragam dan masa hidup yang singkat, bersirkulasi di dalam darah selama 7 – 10 hari pada manusia dan setelah itu akan dieliminasi di dalam lien dan hepar. Trombopoiesis (produksi trombosit) terjadi secara umum di sumsum tulang, dan didahului oleh diferensiasi sel punca hematopoietik menjadi megakariosit poliploid (diameter 50 – 100  $\mu\text{m}$ ), Trombopoiesis dijalankan oleh sejumlah faktor-faktor transkripsi, dengan sinyal balik negatif dari trombopoetin pada tahap akhir produksi platelet. Trombopoietin, yang diproduksi di dalam hepar, menstimulasi reseptor trombopoietin pada megakariosit untuk menginduksi pembentukan proplatelet melalui mekanisme yang diaktifkan ketika jumlah trombosit berkurang di dalam darah. Pada kondisi trombopoiesis reaktif, seperti saat inflamasi, IL-6 meningkatkan proses pembentukan proplatelet dengan meningkatkan kadar trombopoietin. Endotel vaskular secara terus menerus mencegah aktivasi platelet melalui sejumlah mekanisme, yang paling terkenal yakni melalui ektonukleotidase (yang mendegradasi ATP dan ADP), trombomodulin (yang menginaktivasi trombin), dan pelepasan prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub> dikenal juga dengan prostasiklin) dan nitrik oksida.<sup>24</sup>

Saat ini telah diketahui bahwa platelet dapat ditemukan dalam sejumlah kondisi inflamasi termasuk infeksi bakteri dan sepsis, *inflammatory bowel disease*, aterosklerosis dan sindrom koroner, dan sindrom inflamasi pulmoner (**Gambar 6**).<sup>25,26</sup> Namun stroke merupakan suatu kondisi yang sangat menunjukkan platelet memainkan peran pada kondisi inflamasi, melalui proses agregasi platelet yang menyebabkan perburukan perfusi dan potensi kerusakan jaringan. Platelet juga telah lama dihubungkan dengan terjadinya artritis reumatoid (AR), meskipun masih belum jelas bagaimana plasmosit non-motil ini mampu melakukan transmigrasi menuju ke persendian.<sup>26</sup>



**Gambar 6.** Platelet memainkan sejumlah peran dalam inflamasi dan respon imun. (A) platelet mengikat dan mengaktivasi leukosit didalam sirkulasi, yang akan memicu fungsi efektor, seperti degranulasi; (B) platelet melepaskan mediator-mediator yang terlarus, seperti CD40L yang mengaktivasi leukosit; (C) mediator-mediator tersebut juga mengaktivasi endotel, menginduksi ekspresi molekul adesi, yang memungkinkan endotel untuk mendukung suatu proses adesi leukosit; (D) platelet melepaskan kemoatraktan yang dapat berdeposit pada endotel, kemudian mendukung rekrutmen dan adesi leukosit; (E) platelet melekat pada endotel, atau matriks subendotel, mendukung terjadinya adesi leukosit pada vaskular meskipun dalam kondisi ketiadaan ekspresi molekul adesi oleh endotel; (F) platelet secara langsung mengenali, mengikat dan melakukan internalisasi patogen, *sequestering* dan *neutralizing* penginvasi asing; (G) pada proses pengenalan patogen, platelet akan aktif dan berdegranulasi, melepaskan mediator antimikroba untuk membunuh patogen secara langsung; (H) platelet berikatan dengan neutrofil yang akan menginduksi pelepasan dari NET untuk memastikan dan membunuh patogen sirkuler; (I) platelet berikatan dengan fagosit yang akan menghantarkan sinyal untuk meningkatkan penghancuran patogen yang telah melalui internalisasi; (J) platelet secara aktif mengawasi vaskular untuk mendeteksi adanya patogen spesifik; (K) pada saat patogen terdeteksi, platelet dengan cepat membungkus patogen; (L) platelet tidak terbatas pada vaskular, platelet dan *platelet-derived microparticles* keluar dari vaskular dan masuk ke jaringan yang akan berikatan dan mengaktivasi leukosit, kemudian akan menjalankan respon imun inflamatorik

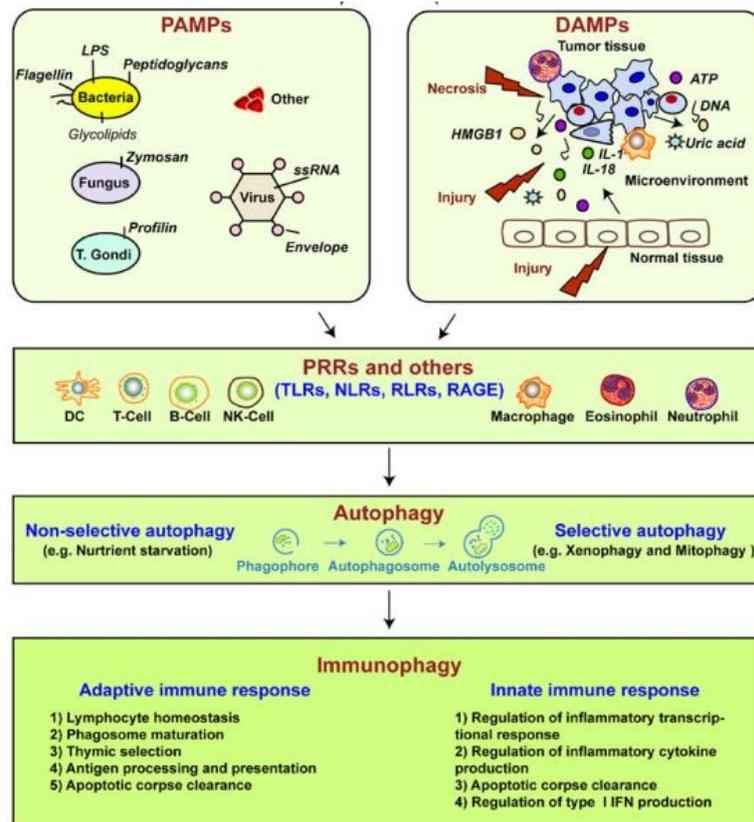
(Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. *Cell Tissue Res.* 2018)

Sejumlah penelitian memberikan kesan bahwa platelet menginfiltrasi jaringan bersamaan dengan terjadinya autoimunitas. CD40L, suatu penanda inflamasi vaskuler, telah diketahui terlibat dalam timbulnya lupus dan platelet diketahui sebagai sumber utama dari sCD40L. Penghmbatan pada CD40 atau CD40L menghasilkan inflamasi yang

lebih ringan pada sejumlah model inflamasi. Selain itu, deplesi platelet juga ditemukan akan memperbaiki harapan hidup model tikus dengan lupus.<sup>25,26</sup>

## 2.6. Mekanisme Pengenalan Bahaya

Bahaya terdapat dimana-mana. Pejamu mengenali sinyal bahaya dengan melakukan induksi respon imun bawaan dan kemudian adaptif (**Gambar 7**). Dalam kondisi terjadi infeksi mikroba, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), akan ditemukan pada organisme-organisme asing tetapi tidak ditemukan pada pejamu, memberikan sinyal eksogen yang mengabarkan bahaya kepada sistem imun terhadap adanya patogen, sehingga terjadi sejumlah proses imunitas. Diduga hal tersebut merupakan ‘sinyal 0’ bagi imunitas bawaan, seperti yang dipostulatkan oleh Janeway, yang membedakannya dengan sinyal-sinyal lain yang timbul diwaktu yang akan datang untuk menjalankan imunitas adaptif. Pola molekul tersebut akan menimbulkan pengenalan pertama oleh reseptor yang disebut *pattern recognition receptors* (PRR). Sebaliknya, sel-sel melepaskan *damage-associated molecular pattern molecules* (DAMPs) sebagai sinyal bahaya endogen yang akan mengabarkan sistem imun bawaan bahwa terjadi kematian sel yang tidak terencana, invasi mikroba, dan adanya stres sel.<sup>8</sup>



**Gambar 7.** Sinyal 0 memainkan peranan yang penting pada autofagi dan imunitas. *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) berperan sebagai sinyal 0, menginduksi autofagi dan imunofagi pada respon imun segera sebelum terjadi sejumlah sinyal lainnya (Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, and Lotze MT. PAMPs and DAMPs: Signal0s that Spur Autophagy and Immunity. *Immunol Rev.* 2012)

**2.7. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte-Lymphocyte Ratio (MLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) sebagai parameter infeksi dan diagnosis lainnya.**

Populasi sel darah putih memainkan peranan penting dalam respon inflamasi sistemik terhadap adanya infeksi.<sup>27</sup> Pasien yang dirawat dengan demam umumnya menunjukkan suatu permasalahan diagnosis, dan diagnosis yang tepat, tentu saja, mendapatkan terapi yang tepat yang pada akhirnya akan memperbaiki luaran yang diperoleh pasien.<sup>2</sup>

Belakangan ini, sejumlah parameter sederhana, yang berasal dari pemeriksaan darah lengkap, telah diteliti kegunaannya sebagai penanda biologis, termasuk *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR), *monocyte-lymphocyte ratio* (MLR), *platelet-lymphocyte ratio*

(PLR). Namun, hasil yang diperoleh cukup bervariasi dan belum ada konsensus sejauh ini terkait akurasi dan kegunaan klinis dari parameter-parameter tersebut.<sup>1</sup>

Suatu penelitian prospektif observasional yang menilai nilai prognostik dari NLR, MLR, PLR, dan sejumlah parameter sederhana lainnya terhadap luaran pasien dengan sepsis dan/atau trauma menemukan bahwa NLR memiliki nilai yang lebih tinggi secara signifikan pada pasien yang tidak bertahan hidup (AUC/ROC 0,681-0,717), sementara MLR dan PLR tidak ditemukan perbedaan yang signifikan.<sup>1</sup> NLR dan MLR mampu membedakan antara kelompok pasien dengan gejala demam yang dirawat di rumah sakit akibat infeksi ataupun tanpa infeksi. Naess *et al* menyimpulkan bahwa NLR dan NLR sangat bermanfaat dalam menegakkan diagnosis infeksi bakteri, *area under curve* (AUC) 0,708 dan 0,688, masing-masing. Peneliti tersebut juga melaporkan bahwa pada pasien dengan infeksi bakteri memiliki nilai MLR yang lebih tinggi dibandingkan akibat infeksi virus ataupun diagnosis klinis lainnya.<sup>2</sup> Penelitian analisa retrospektif pada 2066 pasien dengan sirosis dekompesata juga menemukan bahwa pasien dengan NLR > 4,33 menunjukkan adanya suatu infeksi bakteri dan prognosis yang lebih rendah dibandingkan kelompok lainnya.<sup>19</sup> Infeksi bakteri sebagai ko-infeksi pada beberapa penyakit dasar terbukti mampu meningkatkan kadar NLR.<sup>29,30</sup> Sementara itu, infeksi virus telah dikenal berkaitan dengan limfositosis, yang akan menurunkan nilai NLR, MLR, dan PLR.<sup>2</sup> Hipotesa tersebut berhasil dibuktikan pada suatu penelitian terhadap 266 pasien yang masuk ke rumah sakit dengan gejala umum demam. Penelitian tersebut menemukan hasil bahwa secara umum NLR dan MLR yang tinggi mengindikasikan kemungkinan yang lebih mengarah ke infeksi bakteri dibandingkan infeksi bakteri.<sup>2</sup> Russel CD *et al* yang melakukan suatu penelitian dengan metode metaanalitik memberikan kesan bahwa NLR yang tinggi berkaitan dengan bakteremia, sementara beberapa penelitian masih menunjukkan hasil yang kontradiksi terhadap peranan nilai NLR terhadap infeksi virus.<sup>31</sup>

Suatu tinjauan mengenai peranan PLR dan NLR terhadap diagnosis dan beratnya penyakit reumatik telah dilaksanakan. Hasilnya, sejumlah parameter hematologi sederhana, terutama PLR dan NLR, dapat membantu untuk penegakan diagnosis dan menilai aktivitas dan beratnya sejumlah penyakit reumatik, dalam rangka deteksi dini, dan dalam observasi respon terapi anti-inflamasi.<sup>32</sup> Zeren S *et al* dalam suatu penelitian analitik retrospektif mempostulatkan bahwa PLR merupakan suatu penanda biologis gastritis dengan infeksi *H. pylori*, sementara nilai diagnostik NLR tidak lebih superior dibandingkan PLR.<sup>33</sup> Pada gangguan imunitas, beberapa parameter hematologi sederhana juga mampu berperan sebagai penanda biologis, terutama terhadap aktivitas penyakit. Qin B *et al* menemukan nilai NLR dan PLR berhubungan secara positif terhadap kadar *C-reactive protein* (CRP), *erythrocyte sedimentation rate* (ESR), dan skor SLEDAI.<sup>34</sup>

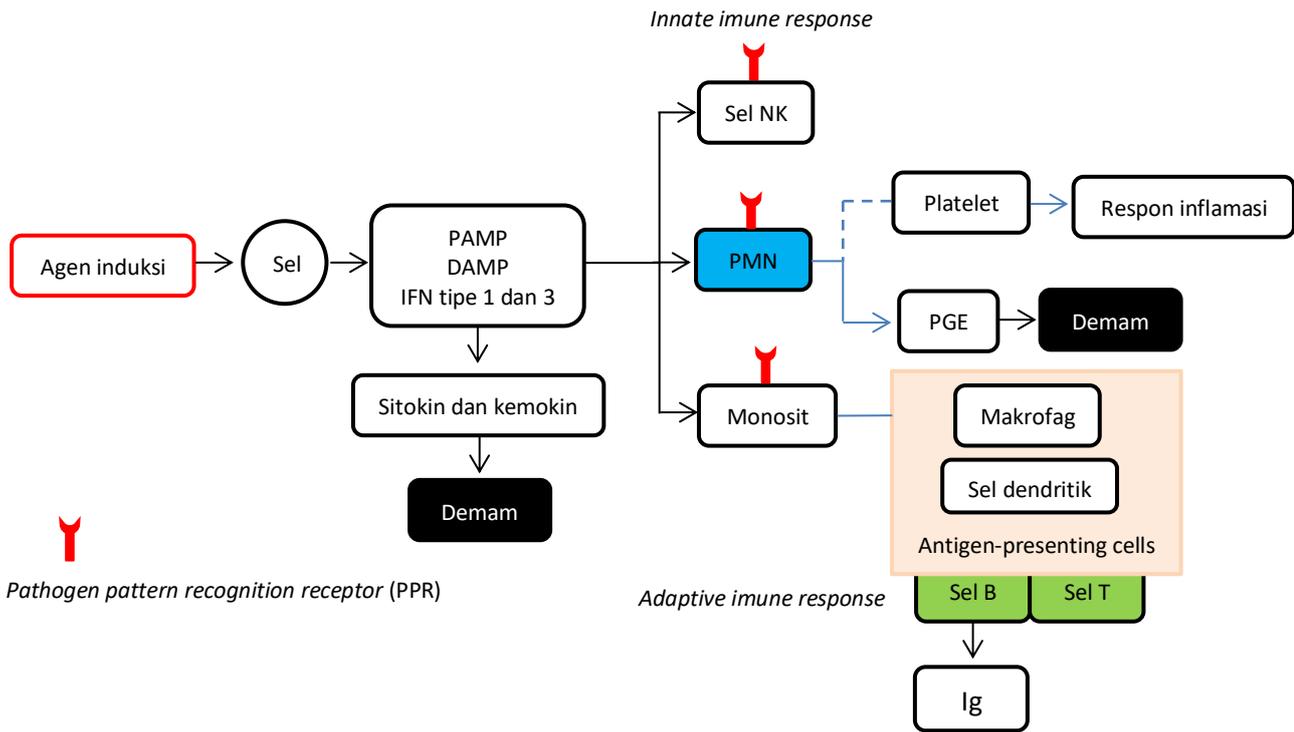
Berdasarkan hasil-hasil tersebut, sejumlah gangguan berhubungan dengan peningkatan rasio-rasio ini, yang bukan hanya akibat gangguan infeksi, tetapi juga terhadap penyakit-penyakit maligna dan penyakit imunologis, yang merupakan kondisi-kondisi yang tidak jarang masuk ke rumah sakit dengan keluhan demam.<sup>2</sup> Sementara itu, selain dalam diagnostik, NLR, MLR, dan PLR juga menunjukkan kapasitas prognostik dalam memprediksi tingkat harapan hidup pasien dengan sejumlah penyakit. Sehingga penggunaan sejumlah rasio tersebut memungkinkan klinisi untuk melakukan stratifikasi pasien dengan sejumlah penyakit, terutama yang berhubungan dengan inflamasi, ke dalam kategori prognostik.<sup>20</sup>

## BAB III

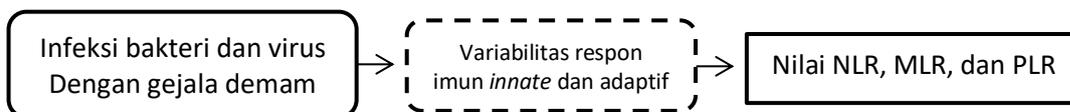
### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL

#### PENELITIAN

##### 3.1. Kerangka Teori



##### 3.2. Kerangka Konsep



- Variabel bebas
- Variabel antara
- Variabel terikat

##### 3.3. Hipotesis Penelitian

- Nilai NLR lebih tinggi pada pasien dengan infeksi bakteri yang datang dengan keluhan demam dibandingkan pasien dengan infeksi virus.