

**HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO DENGAN LAMA
RAWAT INAP PADA PASIEN SEPSIS AKIBAT PNEUMONIA
PADA TAHUN 2019-2020 DI ICU RSUD DRS. H. AMRI
TAMBUNAN DELI SERDANG**

SKRIPSI



OLEH :

**DINA YASMINA NST
1808260123**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

**HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO DENGAN LAMA
RAWAT INAP PADA PASIEN SEPSIS AKIBAT PNEUMONIA
PADA TAHUN 2019-2020 DI ICU RSUD DRS. H. AMRI
TAMBUNAN DELI SERDANG**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



OLEH :

**DINA YASMINA NST
1808260123**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

NAMA : DINA YASMINA NASUTION
NPM : 1808260123
PRODI / BAGIAN : PENDIDIKAN DOKTER
JUDUL SKRIPSI : HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO DENGAN LAMA RAWAT INAP PADA PASIEN SEPSIS AKIBAT PNEUMONIA PADA TAHUN 2019-2020 DI ICU RSUD DRS. H. AMRI TAMBUNAN DELI SERDANG

Disetujui Untuk Disampaikan Kepada
Panitia Ujian

Medan, 30 Juni 2021

Pembimbing

dr. Irfan Hamdani Sp.An
NIDN: 0115107502

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : DINA YASMINA NASUTION
NPM : 1808260123
Judul : HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO DENGAN LAMA
RAWAT INAP PADA PASIEN SEPSIS AKIBAT PNEUMONIA PADA
TAHUN 2019-2020 DI ICU RSUD DRS. H. AMRI TAMBUNAN DELI
SERDANG.

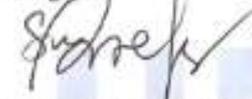
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Irfan Hamdani Sp.An)

Penguji 1



(Dr.dr. Sri Rezeki Arbaningsih, Sp.PX) (dr. Dedi Ansyari, M.Ked(Clinpath), Sp.PK)

Penguji 2



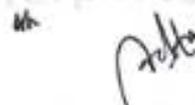
Mengetahui,



Dekan FK-UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K))
NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
FK UMSU



(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN : 0112098605

Ditetapkan di
Tanggal

: Zoom Meeting
: Sabtu, 12 Februari 2012

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Dina Yasmina Nasution
NPM : 1808260123
Judul skripsi : Hubungan Neutrofil Limfosit Rasio Dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Sepsis Akibat Pncumonia Pada Tahun 2019-2020 Di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 29 Januari 2022



(Dina Yasmina Nst)

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahiwabarokatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “ **Hubungan Neutrofil Limfosit Rasio Dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Sepsis Akibat Pneumonia Pada Tahun 2019-2020 Di ICU RSUD DRS. Amri Tambunan Deli Serdang**”

Alhamdulillah, sepenuhnya penulis menyadari bahwa selama penyusunan dan penelitian skripsi ini, penulis banyak mendapat dukungan, bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu, kesabaran dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat. Adapun tujuan didalam penulisan ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih serta penghormatan yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Irfan Hamdani Sp.An selaku dosen pembimbing, yang telah mengarahkan dan memberikan bimbingan, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
3. Dr. dr. Sri Rezeki Arbaningsih, Sp.P yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.

4. dr. Dedi Ansyari, M.Ked (ClinPath), Sp.PK yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
5. Bapak dr. Iwansyah Sp.A dan Ibu dr. Fani Ade Irma sp.PK yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral.
6. Seluruh staf civitas RSUD. Drs. H. Amri Tambunan selaku tempat penelitian.
7. Seluruh staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada penulis, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat hingga akhir hayat kelak.
8. Sejawat satu kelompok bimbingan Cut Intan yang telah saling membantu dan memberikan dukungan.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 29 Januari 2022

Penulis

Dina Yasmina Nst

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Dina Yasmina Nst

NPM : 1808260123

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: “ **Hubungan Neutrofil Limfosit Rasio Dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Sepsis Akibat Pneumonia Pada Tahun 2019-2020 Di ICU RSUD DRS. Amri Tambunan Deli Serdang**” Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : Sabtu, 17 Januari 2022

Yang Menyatakan

Dina Yasmina Nst

ABSTRAK

Latar Belakang : Sepsis akibat infeksi bakteri dalam darah merupakan kegawatdaruratan medik yang serius sehingga membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat. Memburuknya kondisi ini dapat menyebabkan syok septik, yang ditandai dengan peredaran darah yang cukup parah dan/atau kelainan metabolisme, dan dapat menyebabkan kematian. Pneumonia adalah penyebab paling umum dari sepsis di banyak laporan kasus yang dilaporkan. NLR dapat digunakan sebagai skrining pasien sepsis karena memiliki sensitivitas dan akurasi yang lebih baik tetapi dikonfirmasi dengan kultur darah sebagai standar baku. Adanya hubungan disfungsi organ dengan lama rawat inap pada pasien sepsis dan semakin meningkatnya biaya di ruang ICU mengindikasikan perlunya memprediksi lama rawat inap pasien untuk memberikan informasi kepada pasien maupun keluarga pasien yang berhubungan dengan prognosis penyakit pasien. Hal ini mendorong penelitian ini untuk mencari tahu hubungan neutrophil limfosit rasio dengan lama rawat inap pasien sepsis akibat pneumonia. **Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang. **Metode :** Penelitian ini menggunakan metode deskriptif analitik dengan desain *cross sectional*. Data diolah menggunakan SPSS uji *Chi-Square*. **Hasil :** Hasil menunjukkan bahwa hubungan neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang menunjukkan nilai p sebesar 0.0051 ($p < 0.05$). **Kesimpulan :** Terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

Kata Kunci : Lama rawat inap, neutrofil limfosit rasio, sepsis

ABSTRACT

Background : Sepsis due to bacterial infection in the blood is a serious medical emergency that requires prompt and appropriate treatment. Worsening of this condition can lead to septic shock, which is characterized by severe circulatory and/or metabolic abnormalities, and can lead to death. Pneumonia is the most common cause of sepsis in many reported case reports. NLR can be used as a screening for septic patients because it has better sensitivity and accuracy but is confirmed by blood culture as the standard. The association of organ dysfunction with mortality and high mortality rates in septic patients and the increasing costs in the ICU indicate the need to predict the length of stay of patients to provide information to patients and their families related to the patient's disease prognosis. This prompted this study to find out the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia. **Objective:** This study aims to determine the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia in 2019-2020 in the ICU of Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang. **Methods:** This study used a descriptive analytic method with a cross sectional design. The data was processed using SPSS Chi-Square. **Results:** The result showed that the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia in 2019-2020 in the ICU of RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang showed a p-value of 0.0051 ($p < 0.05$). **Conclusion:** There is a significant relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia in 2019-2020 in the ICU of RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

Keywords: Length of hospitalization, Neutrophil to lymphocyte ratio, sepsis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
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	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sepsis	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Skoring Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) dan quick SOFA (qSOFA)	5
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Patofisiologi	7
2.1.5 Diagnosis.....	8
2.2 Pneumonia.....	9
2.2.1 Definisi.....	9
2.2.2 Etiologi.....	9
2.2.3 Faktor Resiko	10
2.2.4 Patofisiologi Pneumonia	11
2.2.5 Diagnosis.....	11
2.2.5.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	12
2.2.5.2 Pemeriksaan Penunjang.....	12
2.2.7 Komplikasi	16
2.3 Neutrofil Limfosit Rasio	16
2.4 Lama Rawat Inap	17
2.5 Kerangka Teori.....	18
2.6 Kerangka Konsep.....	19

BAB 3 METODE PENELITIAN	20
3.1 Definisi Operasional.....	20
3.2 Jenis Penelitian.....	20
3.3 Tempat dan Waktu penelitian	21
3.3.1 Tempat Penelitian	2
3.3.2 Waktu Penelitian.....	21
3.4 Populasi dan Sampel	21
3.4.1 Populasi.....	21
3.4.2 Sampel.....	21
3.5 Prosedur Pengambilan dan Besar Sampel.....	21
3.5.1 Teknik Pengumpulan Data.....	21
3.5.2 Besar Sampel	21
3.6 Kriteria Subjek Penelitian	22
3.6.1 Kriteria Inklusi	22
3.6.2 Kriteria Eksklusi	23
3.7 Teknik Pengumpulan Data	23
3.8 Analisis Data	23
3.9 Pengelolaan data.....	23
3.10 Kerangka Kerja	24
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Hasil Penelitian	25
4.1.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian.....	25
4.1.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Lama Rawat Inap.....	27
4.1.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan qSOFA	27
4.1.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Neutrofil-Limfosit Rasio	27
4.1.5 Hubungan Antara NLR dengan Lama Rawat Inap	28
4.2 Pembahasan.....	29
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	36
5.1 Kesimpulan	36
5.2 Saran.....	36
DAFTAR PUSTAKA	37

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>	6
Tabel 3.1 Definisi Operasional	20
Tabel 4.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian Berdasarkan Jenis	25
Tabel 4.2 Karakteristik Demografi Responden Penelitian Berdasarkan Umur	26
Tabel 4.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Lama Rawatan	27
Tabel 4.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan qSOFA	27
Tabel 4.5 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Neutrofil-Limfosit Rasio	27
Tabel 4.6 Hubungan antara NLR dengan Lama Rawatan.....	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Analisa Statistik.....	40
Lampiran 2: Surat Izin Penelitian	41
Lampiran 3: Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.....	42
Lampiran 4: Biodata Peneliti	43
Lampiran 5 : Artikel.....	45

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis akibat infeksi bakteri dalam darah merupakan kegawatdaruratan medik yang serius sehingga membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat.¹ Memburuknya kondisi ini dapat menyebabkan syok septik, yang ditandai dengan peredaran darah yang cukup parah dan/atau kelainan metabolisme, dan dapat menyebabkan kematian.² Menurut panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2017, untuk mengidentifikasi sepsis dengan segera dapat dilakukan tanpa menunggu hasil dari pemeriksaan darah dengan menggunakan skoring *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS).³ *C-reactive protein* dan *procalcitonin* (PCT) sering digunakan saat ini sebagai petanda sepsis bacterial. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon imun akibat infeksi yang menjadi kondisi umum di ICU yang berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas, yang ditentukan oleh perkembangan kerusakan dan kegagalan fungsi organ.⁴

Berdasarkan *International Classification of Disease* insidensi sepsis beragam antara 132 hingga 300 per 100.000 penduduk di dunia per tahun. Di Amerika Serikat diperkirakan kasus sepsis terjadi sebanyak 750.000 dengan kematian sebanyak 200.000 setiap tahunnya. Insidensi sepsis di Inggris berkisar antara 88 – 102 per 100.000 penduduk setiap tahunnya.⁵

Diagnosis dini pada sepsis sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan tinggi tingkat kematian pada pasien. Namun, sepsis sering di diagnosa terlambat karena tanda dan gejala yang digunakan, seperti perubahan jumlah leukosit, demam, takikardi, dan takipnea tidak spesifik dan tidak selalu ada. Ada beberapa biomarker yang sudah dipelajari untuk diagnosis awal sepsis. Penanda untuk penyakit ini dapat dibagi menjadi faktor risiko, diagnosis, pemantauan dan hasil.⁶

Neutrofil lymphocyte ratio (NLR) memiliki potensi sebagai prediktor bakteremia pada pasien dengan infeksi yang didapat di masyarakat. NLR dapat dihitung dengan mudah dan didapatkan dengan cepat daripada pemeriksaan darah lengkap sebagai bagian dari laboratorium rutin dan pemeriksaan kultur darah sebagai *gold standard* penegakan diagnosis sepsis bakterial yang memakan beberapa hari.¹ NLR dapat digunakan sebagai skrining pasien sepsis karena memiliki sensitifitas dan akurasi yang lebih baik tetapi dikonfirmasi dengan kultur darah sebagai standar baku.⁷ Menurut K.Rajnish *dkk*, mendapatkan nilai NLR pada hari pertama pada kasus sepsis adalah $8,5 \pm 5,95$ dengan signifikan $P < 0,001$.⁸

Pneumonia adalah penyebab paling umum dari sepsis di banyak laporan kasus yang dilaporkan. Antara 40-50% pasien dengan sepsis menunjukkan sumber infeksi pernapasan.⁹ Pada penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2013, didapati sebesar 53 pasien (42%) yang mengalami sepsis akibat pneumonia. Dari angka tersebut ditemukan pasien meninggal 46 pasien (86,8%) dan pasien hidup 7 pasien (13,2%).¹⁰

Insiden community-acquired (CAP) di Amerika Serikat lebih dari 5 juta pertahun; 80% dari kasus baru ini dirawat sebagai pasien rawat jalan dengan angka kematian kurang dari 1%, dan 20% dirawat sebagai pasien rawat inap dengan angka kematian 12% sampai 40%.¹¹ Prevalensi pneumoni pada tahun 2013 adalah 1,8% sedangkan berdasarkan data RISKESDAS tahun 2018 yaitu sekitar 2%. Menurut Profil Kesehatan Indonesia, pada tahun 2010 pneumonia termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit dengan angka kematian penyakit tertentu pada periode waktu tertentu dibagi jumlah kasus adalah 7,6% dan pada tahun 2015 menyebabkan 15% kematian balita yaitu sekitar 922.000 balita.¹²

Pneumonia adalah istilah umum sekelompok sindrom yang disebabkan oleh berbagai organisme yang mengakibatkan infeksi parenkim paru. Tinjauan luas telah menunjukkan bahwa satu penyebab pneumonia sering diidentifikasi pada kurang 10% pasien yang datang ke unit gawat darurat.¹³

Adanya hubungan disfungsi organ dengan lama rawat inap pada pasien sepsis dan semakin meningkatnya biaya di ruang ICU mengindikasikan perlunya memprediksi lama rawat inap pasien untuk memberikan informasi kepada pasien maupun keluarga pasien yang berhubungan dengan prognosis penyakit pasien. Hal ini mendorong penelitian ini untuk mencari tahu hubungan neutrophil limfosit rasio dengan lama rawat inap pasien sepsis akibat pneumonia di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang menjelaskan bahwa rumusan masalahnya adalah bagaimana hubungan neutrofil-limfosit rasio dengan lama rawat inap pada sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan neutrofil-limfosit rasio dengan lama rawat inap pada sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui status demografik meliputi jenis kelamin, usia, skor qSOFA, nilai NLR, dan lama rawat inap.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat :

1. Bagi peneliti, sebagai referensi untuk penelitian-penelitian mengenai interpretasi neutrophil-limfosit rasio pada pasien sepsis akibat pneumonia.
2. Bagi ilmu pengetahuan, untuk menambah wawasan mengenai interpretasi neutrophil-limfosit rasio pada pasien sepsis akibat pneumonia.
3. Bagi pelayanan kesehatan, sebagai landasan data dan keilmuan untuk meningkatkan pelayanan optimal pada pasien sepsis akibat pneumonia.

4. Bagi Rumah Sakit, dapat menjadi tambahan landasan teori hubungan antara NLR dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi

Sepsis adalah kondisi yang muncul karena adanya mikroorganisme patogen dalam aliran darah menyebabkan kondisi klinis akut dan serius. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon imun akibat infeksi serta menjadi kondisi umum di ICU yang berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas.¹⁴ Pada tahun 2016, *Society of Critical Care Medicine* (SCCN) dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) menguji kriteria identifikasi pasien sepsis, dengan membandingkan kriteria tradisional (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) SIRS dengan metode lain, yaitu *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Sedangkan menurut panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2017, untuk mengidentifikasi sepsis dengan segera dapat dilakukan tanpa menunggu hasil dari pemeriksaan darah dengan menggunakan skoring qSOFA.⁴

2.1.2 Skoring Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) dan quick SOFA (qSOFA)

Skoring Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) saat ini digunakan untuk pendekatan diagnosis sepsis. Skor SOFA telah di modifikasi menjadi *quickSOFA* (qSOFA) yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi awal sepsis pada pasien yang dicurigai terkena infeksi sebelum tersedia hasil pemeriksaan penunjang.⁴

a) SOFA

Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut pada skor total SOFA ≥ 2 sebagai indikasi adanya infeksi. Skor SOFA terdiri dari 6 fungsi organ, yaitu koagulasi, respirasi, kardiovaskular, hepar, ginjal, dan

sistem syaraf pusat yang masing-masing memiliki nilai 0 yang digambarkan dengan fungsi normal dan nilai hingga 4 yang digambarkan dengan sangat abnormal yang akan memberikan kemungkinan hasil total nilai dari 0 sampai 24.⁴ Skoring SOFA tidak hanya dinilai pada satu saat saja, juga dapat dinilai berkala dengan melihat adanya peningkatan atau penurunan skornya. Tujuan utama skoring kegagalan fungsi organ ini yaitu untuk menggambarkan urutan komplikasi, bukan untuk memprediksi mortalitas pasien.¹⁵

b) qSOFA

Menurut panduan dari *Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2017*, untuk mengidentifikasi sepsis dengan segera dapat dilakukan tanpa menunggu hasil dari pemeriksaan darah dengan menggunakan skoring qSOFA. Skor qSOFA awalnya diusulkan oleh Seymour et al pada tahun 2015, berdasarkan studi retrospektif mereka terhadap 148.907 pasien dengan dugaan infeksi. Sistem skoring qSOFA ini merupakan modifikasi dari SOFA. Sistem penilaian ini menggunakan tiga parameter :¹⁶

Tabel 2.1 Kriteria *Quick Sequential Organ Failure Assessment*

Kriteria	Skor
Laju pernapasan ≥ 22 kali/menit	1
Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg	1
perubahan status mental GCS <15 poin	1

Skor qSOFA dengan total komponen penilaian ≥ 2 mengarah pada adanya disfungsi organ. Skor qSOFA dianjurkan untuk memprediksi lama

pasien dirawat baik di ICU atau non-ICU dan untuk identifikasi pada pasien dengan resiko tinggi terjadinya perburukan.⁴

c) SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Systemic Inflammatory Response Syndrome adalah suatu bentuk respon peradangan terhadap adanya infeksi bakteri, fungi, rickettsia, virus, dan protozoa. Respon peradangan ini timbul ketika sistem pertahanan tubuh tidak cukup mengenali atau menghilangkan infeksi tersebut¹⁷.

SIRS adalah pasien yang memiliki dua atau lebih kriteria sebagai berikut¹⁷:

- 1) Suhu > 38 0C atau < 36 0C
- 2) Denyut jantung > 90 kali / menit
- 3) Respirasi > 20 kali / menit atau Pa CO₂ < 32 mmHg
- 4) Hitung leukosit > 12.000/mm³ atau > 10 % sel immature.

2.1.3 Etiologi

Penyakit ini dapat diakibatkan oleh infeksi bakteri, walaupun sepsis juga dapat disebabkan oleh virus atau jamur. Mikroorganisme yang paling sering ditemukan adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, dan *Escherichia coli*. Sepsis tidak hanya terbatas pada infeksi dari darah, juga dapat mempengaruhi seluruh tubuh, termasuk organ-organ. Dari kasus dengan pemeriksaan kultur darah positif, terdapat hingga 70% isolate yang ditumbuhkan oleh satu spesies bakteri gram positif atau gram negatif saja. Pneumonia ialah penyebab paling umum, mencapai setengah dari semua kasus, diikuti oleh infeksi intraabdominal dan infeksi saluran kemih.¹⁸

2.1.4 Patofisiologi

Patofisiologi keadaan ini dimulai dari adanya reaksi terhadap infeksi. Hal ini akan memicu respon proinflamasi dan antiinflamasi, dimulai dengan aktivitas selular monosit, makrofag dan neutrofil yang berinteraksi dengan sel endothelial.

Respon tubuh selanjutnya meliputi mobilisasi dari isi plasma sebagai hasil dari aktivitas selular dan disrupsi endothelial. Isi plasma ini meliputi sitokin-sitokin seperti tumor nekrosis faktor, interleukin, protease, leukotriene, *reactive oxygen species*, nitrit oksida, asam arakidonat, dan eicosanoid. Sitokin inflamasi akan mengaktifkan rantai koagulasi dan menghambat fibrinolisis. Sedangkan APC, adalah modulator penting dari rantai koagulasi dan inflamasi, akan meningkatkan proses fibrinolisis dan menghambat proses trombosis dan inflamasi. Semua hal ini akan menyebabkan terjadinya disfungsi organ dan hipoksia jaringan global.¹⁹

2.1.5 Diagnosis

Sepsis merupakan keadaan darurat yang dapat muncul dengan berbagai tanda dan gejala di waktu yang berbeda. Tanda dan gejala yang muncul seperti demam, perubahan status mental, kesulitan bernapas, peningkatan denyut jantung, tekanan darah rendah, pengeluaran urin sedikit, dan kulit sianotik.²⁰ Kultur dapat dianggap positif jika terdapat bakteri penyebab. Selanjutnya, persentase neutrofil dan limfosit dihitung berdasarkan diferensial manual pada apusan darah tepi menggunakan Pewarnaan *Wright* dan hasilnya akan dianalisis menggunakan *hematoanalyzer*.¹

Beberapa biomarker telah dikembangkan untuk membantu dalam diagnosis awal sepsis, termasuk prokalsitonin (PCT) dan protein C-reaktif (CRP). PCT adalah protein asam amino dan merupakan precursor kalsitonin yang diproduksi oleh sel-C kelenjar tiroid. PCT telah banyak diselidiki sebagai biomarker untuk sepsis dan telah digunakan secara luas di Eropa sebagai biomarker dalam pengelolaan infeksi dan sepsis. Pada individu yang sehat, konsentrasi serum PCT dibawah 0,1 ng/mL. Sedangkan pada infeksi bakteri, akan terjadi peningkatan konsentrasi serum yang signifikan. Nilai PCT sebagai biomarker dalam diagnosis dan prognosis sepsis berbeda, kadar PCT awal tidak dapat diandalkan sebagai biomarker diagnostik, tetapi konsentrasi PCT serial memiliki nilai dalam memantau hasil sepsis. Konsep *clearance PCT* telah dipelajari sebagai biomarker prognosis potensial pada pasien sepsis. Dalam hal

ini, penelitian telah melaporkan peningkatan yang signifikan dalam *clearance PCT*.²²

C-reactive protein (CRP) adalah protein yang ditemukan di plasma darah, disintesis dan dirilis oleh hati. Produksi CRP adalah bagian dari respon fase akut spesifik untuk kebanyakan bentuk peradangan, infeksi, dan kerusakan jaringan. Saat ini, CRP digunakan sebagai penanda klinis untuk menilai keberadaan infeksi. CRP mampu membedakan antara virus dan infeksi bakteri. Sejumlah penelitian telah melaporkan sensitivitas dan spesifisitas CRP yang tinggi untuk diagnosis sepsis.²²

2.2 Pneumonia

2.2.1 Definisi

Kata "pneumonia" berasal dari kata Yunani kuno "pneumon," yang berarti "paru-paru," sehingga kata "pneumonia" menjadi "penyakit paru-paru." Secara medis, ini adalah peradangan parenkim paru-paru yang lebih sering, tetapi tidak selalu, disebabkan oleh infeksi. Banyak penyebab pneumonia termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit.⁹

2.2.2 Etiologi

Bakteri penyebab *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) yang paling umum dibagi menjadi dua, yaitu "tipikal" dan "atipikal". *Streptococcus pneumoniae* berperan pada pasien pneumonia sekitar 70% kasus, sisanya disebabkan oleh organisme atipikal. Organisme tipikal termasuk *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, Grup A *Streptococcus*, dan organisme gram negatif aerobik dan anaerobik lainnya. Organisme atipikal yang biasa terlihat dalam praktik klinis termasuk *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, dan *Chlamydia pneumoniae*.¹³

Beberapa agen virus influenza diikuti oleh virus pernapasan syncytial, virus parainfluenza, dan adenovirus. Infeksi jamur juga dapat menyebabkan pneumonia yang terjadi pada pasien dengan predeposisi keadaan

immunocompromised tertentu seperti HIV. Namun, sering diabaikan, beberapa spesies jamur dapat menyebabkan pneumonia pada individu imunokompeten yang mengakibatkan keterlambatan dalam diagnosis dan menyebabkan hasil yang tidak menguntungkan. Jamur yang paling umum termasuk *Histoplasma*, *Blastomyces* dan *Coccidioides*.¹³

2.2.3 Faktor Resiko

Resiko pneumonia akan lebih tinggi karena faktor usia, lingkungan, kebiasaan gaya hidup, dan kondisi medis lainnya. Bayi dan anak-anak berusia di bawah 2 tahun rentan terkena, karena system kekebalan tubuh mereka masih berkembang, juga pada bayi premature. Usia diatas 65 tahun juga beresiko, karena system kekebalan mereka umumnya melemah seiring bertambahnya usia. Lingkungan atau pekerjaan yang banyak menghabiskan banyak waktu di tempat ramai seperti penjara, dan pabrik dapat meningkatkan factor resiko. Kebiasaan gaya hidup yang dapat meningkatkan factor resiko yaitu merokok, menggunakan obat-obatan atau alcohol yang dapat melemahkan system kekebalan tubuh, dan tidak sengaja menghirup air liur atau muntah ke tenggorokan.²³

Kondisi medis gangguan otak, seperti stroke,cedera kepala,demensia, atau penyakit Parkinson dapat memengaruhi kemampuan untuk batuk atau menelan. Hal ini dapat menyebabkan masuknya makanan, minuman,muntah, atau air liur ke dalam paru-paru .Kondisi yang melemahkan kekebalan tubuh, seperti HIV/AIDS. Kemoterapi dan penggunaan obat-obatan steroid dalam jangka lama juga dapat melemahkan system kekebalan. Penyakit kritis yang memerlukan perawatan intensif rumah sakit meningkatkan resiko *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP). Menggunakan ventilator meningkatkan jenis yang disebut pneumonia terkait ventilator.²³

2.2.4 Patofisiologi Pneumonia

Saluran pernapasan bagian bawah tidak steril, dan selalu terpapar dengan pathogen dari lingkungan sekitar. Invasi dan propagasi oleh bakteri,virus dan jamur ke dalam parenkim paru pada tingkat alveolar akan menyebabkan

pneumonia. Untuk mencegah proliferasi dari mikroorganisme ini, ada beberapa pertahanan host untuk bekerja sama dengan paru-paru seperti mekanis dan kimia. Contoh dari pertahanan mekanis misalnya rambut di lubang hidung dan lendir di nasofaring dan orofaring. Pertahanan kimia seperti protein surfaktan A dan D, yang memiliki sifat intrinsic bakteri opsoniasi. Selain itu, terdapat komponen lain dari system pertahanan paru terdiri dari sel-sel kekebalan seperti makrofag alveolar, yang bekerja untuk menelan dan membunuh bakteri yang berkembang biak, tetapi saat bakteri mengatasi kapasitas pertahanan host, mereka mulai berproliferasi sehingga makrofag memulai respons inflamasi untuk memperkuat pertahanan saluran nafas bawah.⁹

Sitokin dilepaskan sebagai respons terhadap reaksi inflamasi dan menyebabkan gejala konstitusional; misalnya, IL-1 (interleukin-1) dan TNF (faktor nekrosis tumor) menyebabkan demam. IL-8 seperti kemokin (interleukin-8) dan faktor perangsang koloni seperti G-CSF (faktor perangsang koloni granulosit) masing-masing meningkatkan pematangan kemotaksis dan neutrofil, menghasilkan leukositosis pada lab serologis dan sekresi purulen. Sitokin ini bertanggung jawab atas kebocoran membran alveolar-kapiler di tempat peradangan, menyebabkan penurunan kepatuhan dan sesak napas. Kadang-kadang bahkan eritrosit melewati penghalang ini dan mengakibatkan hemoptisis.²⁴

Proses radang pneumonia lobaris memiliki 4 tahap klasik respon inflamasi yaitu : 1) Kongesti/konsolidasi dalam 24 jam pertama di mana paru-paru terasa berat dan merah, dimana alveoli yang terisi dengan bakteri dan cairan edema. Secara mikroskopis ditandai dengan pembengkakan pembuluh darah dan edema intra-alveolar; 2) *red hepatization* atau konsolidasi awal. Paru-paru yang terkena bewrna merah muda, granular dan tanpa udara. Alveoli yang berisi cairan kini telah terisi dengan fibrin; 3) *grey hepatization* atau konsolidasi lambat. Paru-paru tampak abu-abu dengan konsistensi seperti hati karena eksudat fibrinopurulent, disintegrasi progresif sel darah merah, dan hemosiderin. Makrofag mulai muncul; 4) Resolusi dan pemulihan. Kerja enzimatik dimulai secara terpusat dan menyebar ke perifer yang mencairkan fibrin dan

mengembalikan aerasi. Makrofag adalah sel utama yang mengandung neutrofil dan patogen yang tertelan.²⁵

2.2.5 Diagnosis

Pneumonia menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan diseluruh dunia, terutama pada pasien usia lanjut dan pasien dengan penyakit penyerta. Diagnosis pneumonia pada orang dewasa dengan gejala infeksi saluran pernapasan bawah penting dilakukan karena memerlukan penanganan dan tindak lanjut yang spesifik. Pneumonia biasanya didiagnosis dengan kombinasi riwayat klinis, pemeriksaan fisik dan/atau tes laboratorium.²⁶

2.2.5.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Variasi gejala pneumonia tergantung pada penyebab, tingkat keparahan penyakit, kondisi kesehatan penderita secara umum, serta usia pasien. Variasi gejala bisa mulai dari yang ringan, sedang hingga berat, seperti : demam, batuk kering, batuk berdahak dengan konsistensi sputum purulen berwarna kuning kehijauan, dispnea, nyeri dada ketika menarik napas atau batuk, mual atau muntah, diare, selera makan menurun, lemas, juga takikardi. Gejala yang lebih berat sering terjadi pada lansia di atas 65 tahun dikarenakan adanya komorbiditas penyakit yang ada dan anak-anak kurang dari 2 tahun.²⁶

2.2.5.2 Pemeriksaan Penunjang

Menurut Sebagian besar pedoman klinis secara global, gold standard yang seharusnya untuk mendiagnosis pneumonia adalah X-ray toraks dari infeksi saluran pernapasan lainnya. Tes diagnostic lainnya seperti tes laboratorium (jumlah white blood cell (WBC), *erythrocyte sedimentation rate* (ESR), *C-reactive protein* (CRP), *procalcitonin*), kultur darah, serologi dan computed tomography scan (CT scan) telah dilaporkan dengan tingkat akurasi yang berbeda.²⁶

a) Foto Toraks

Foto toraks umumnya merupakan modalitas pencitraan pertama yang digunakan untuk evaluasi pneumonia. Ini dapat menentukan adanya pneumonia, menentukan luas dan lokasinya, dan menilai respon terhadap terapi. Ini juga dapat mendiagnosis komplikasi dari pneumonia seperti pneumotoraks, pembentukan abses dan efusi pleura.²⁷

Streptococcus pneumoniae sebagai agen penyebab paling umum yang mengakibatkan CAP. Pneumonia lobaris adalah gambaran pencitraan yang paling umum terlihat, dapat jumpai konsolidasi yang tidak merata yang melibatkan multilobar atau bilateral dapat terjadi pada pasien. Pada foto toraks juga dapat dijumpai hidropneumotoraks, keadaan dimana terdapat udara dan cairan didalam rongga pleura. Bakteri *Mycoplasma pneumoniae* paling sering menyerang orang muda yang pada foto toraks dapat dijumpai kekeruhan reticulonodular atau konsolidasi yang tidak rata.²⁷

b) Computed Tomography (CT) Toraks

CT *Scan* tidak digunakan untuk evaluasi awal pneumonia, tetapi dapat digunakan ketika respons terhadap pengobatan sangat lambat. Ini dapat membantu untuk mengidentifikasi komplikasi, penyakit paru kronis yang mendasari, dan untuk mengkarakterisasi pneumonia kompleks.²⁷ CT dapat mendeteksi kelainan yang tidak dapat terlihat pada pemeriksaan foto toraks. Pada CT dijumpai konsolidasi dengan *ground-glass opacity (GGO)*, juga dapat dijumpai nodul sentrilobular dan penebalan dinding bronkus yang merupakan temuan umum.²⁸

c) Pemeriksaan Darah Rutin

Temuan dalam tes darah rutin didasarkan pada tingkat keparahan penyakit dan penyebabnya, antara lain seperti : dalam kasus pneumonia bakteri, terjadi leukositosis; dalam kasus pneumonia atipikal terjadi leukopenia, hyponatremia, trombeositopenia, anemia, temuan asidosis

laktat, penurunan HCO₃ dan peningkatan kadar asam laktat; pada AGDA dapat menunjukkan hipoksia dan/atau hiperkapnea.²⁹

d) Pewarnaan Gram dan Kultur Sputum

Meskipun pewarnaan Gram sputum adalah metode yang cepat, sederhana dan murah, perannya dalam penilaian awal pasien dengan CAP masih kontroversial.³⁰ Identifikasi pathogen penyebab CAP dengan pewarnaan Gram sputum dapat memfasilitasi penggunaan terapi antimikroba yang di targetkan, sehingga mengurangi kerusakan kolateral, menghemat biaya dan membatasi risiko reaksi yang merugikan.³¹

Sampel sputum harus diperoleh dari semua pasien dengan batuk produktif. Pewarnaan gram dan kultur harus dilakukan untuk menilai agen penyebab. Kultur sputum pada lebih dari 80% kasus *Pneumococcal pneumonia*.²⁹

e) Kultur darah

Kultur darah yang dilakukan sebelum pemberian terapi antibiotik memiliki spesifisitas yang sangat tinggi tetapi positif pada kurang dari 20% kasus.²⁹ Kultur darah dari pasien CAP berat, memiliki hasil yang lebih tinggi karena pathogen seperti *S. aureus* dan basil Gram-negatif sering diisolasi dan tidak terpengaruh oleh terapi empiris. Kultur darah mungkin positif pada kasus penyebaran hematogen, seperti *pneumonia S. aureus*, dan pada sekitar seperempat pasien dengan *Pneumococcal pneumonia*.³²

f) Tes Antigen Urine

Tes antigen urin pneumokokus (UAT) adalah tes berbasis non-kultur untuk mendiagnosis infeksi *Pneumococcal pneumonia* yang dilaporkan memilikisensitivitas 50%-80% dan spesifisits lebih dari 90%. Tes antigen urin dianggap sebagai tes diagnostic lini pertama untuk *Legionella pneumophila*. Sensitivitas tes berkisar antara 55%-99%, dengan peningkatan sensitivitas paralel dengan keparahan penyakit.³³

g) *Polymerase Chain Reaction (PCR)*

Polymerase Chain Reaction (PCR) telah muncul sebagai alat diagnostic penting untuk menentukan etiologi CAP, terutama yang berkaitan dengan virus pernapasan dan organisme lainnya, termasuk *Legionella*, *Mycoplasma*, dan *Chlamydia*. Sumber specimen dapat mempengaruhi hasil diagnostic tes PCR, seperti tingkat deteksi banyak pathogen, seperti *Legionella* dan *M pneumoniae*, lebih tinggi dengan sampel sputum daripada dengan aspirasi nasofaring. Namun, sampel nasofaring tetap berguna, karena banyak pasien tidak dapat memberikan sampel sputum yang berkualitas.³³

h) Serologi

Tes serologi darah spesifik untuk bakteri seperti *Mycoplasma*, *Legionella* dan *Chlamydia* yang dapat dilakukan dalam kondisi dengan kecurigaan kuat terhadap organisme penyebab.²⁹

i) Protein C-reaktif (CRP)

Protein C-reaktif (CRP) dapat membantu untuk membedakan antara pneumonia bakteri dan virus. Telah dilaporkan bahwa CRP meningkat (>100mg/L) pada kasus pneumonia bacterial.²⁹

j) Prokalsitonin

Kadar prokalsitonin berhubungan dengan beratnya pneumonia dan etiologinya. Biomarker ini juga membantu membedakan antara penyakit bakteri dan non-bakteri.²⁹

2.2.6 Komplikasi

Komplikasi yang paling umum terjadi pada penyakit pneumonia bakteri adalah sepsis, kegagalan pernapasan, koagulopati, kegagalan multiorgan, dan eksaserbsi komorbiditas yang sudah ada sebelumnya.¹³ Komplikasi lain dari

pneumonia yaitu fibrosis paru, kerusakan parenkim paru, pneumonia nekrotikans, empyema, abses paru dan meningitis.⁹

2.3 Neutrofil Limfosit Rasio

Sistem kekebalan tubuh yang efektif harus mampu menafsirkan perubahan di sekitarnya dan merespon dengan tepat terhadap infeksi atau kematian sel abnormal sehingga dapat memaksimalkan kemungkinan bertahan hidup dan menghilangkan infeksi atau kanker. Sel system kekebalan dapat dikategorikan sebagai limfosit (sel T, sel B dan sel NK), neutrophil, dan monosit/makrofag dimana semua sel ini termasuk jenis sel leukosit atau sel darah putih yang di produksi di sumsum tulang.³⁴

Pada awal respon imun, yang paling penting adalah sel *innate immune system* neutrophil dan makrofag. Kedua jenis sel ini adalah pembunuh yang efektif dengan mengeluarkan zat yang sangat merusak termasuk enzim yang mencerna protein dan bahan kimia reaktif seperti pemutih yang disebut sitokin. Kemudian mereka menelan dan mencerna apa yang telah di hancurkan, yang prosesnya disebut proses fagosit.³⁴

Infeksi yang tidak dihancurkan oleh sel *innate immune system* akan menarik perhatian sel *adaptive immunity*, yaitu limfosit. Limfosit secara umum dibagi menjadi limfosit T, limfosit B, dan natural killer. Limfosit T memainkan peran sentral dalam imunitas yang diperantai sel. Sel T mengalami proses pematangan di tymus. Limfosit B berfungsi dalam respon imun humoral melalui produksi antibody. Pematangan sel limfosit B terjadi di sumsum tulang. Sel B mengekspresikan *B Cell Receptor* (BCRs) pd membrane sel mereka sehingga memungkinkan mereka untuk mengikat antigen spesifik untuk memulai pembentukan respon antibod untuk menjalankan fungsi selnya yaitu sel memori.³⁵

Rasio neutrofil dan limfosit merupakan parameter laboratorium yang berpotensi menjadi prediktor infeksi aliran darah pada pasien dengan dugaan infeksi yang didapat dari masyarakat. NLR adalah perbandingan antara neutrophil absolut dengan limfosit absolut.³⁶

Jumlah neutrophil absolut dan limfosit absolut dapat diketahui melalui pemeriksaan dengan alat *differential cell counter*. Jika tidak tersedia, dapat melakukan pemeriksaan yang rutin dilakukan di rumah sakit yaitu pemeriksaan hitung jenis leukosit dan jumlah leukosit.³ NLR telah diuji sebagai panduan untuk prognosis berbagai penyakit, seperti kanker, pneumonia komunitas dan sepsis. Menghitung NLR dapat menggunakan rumus : ¹

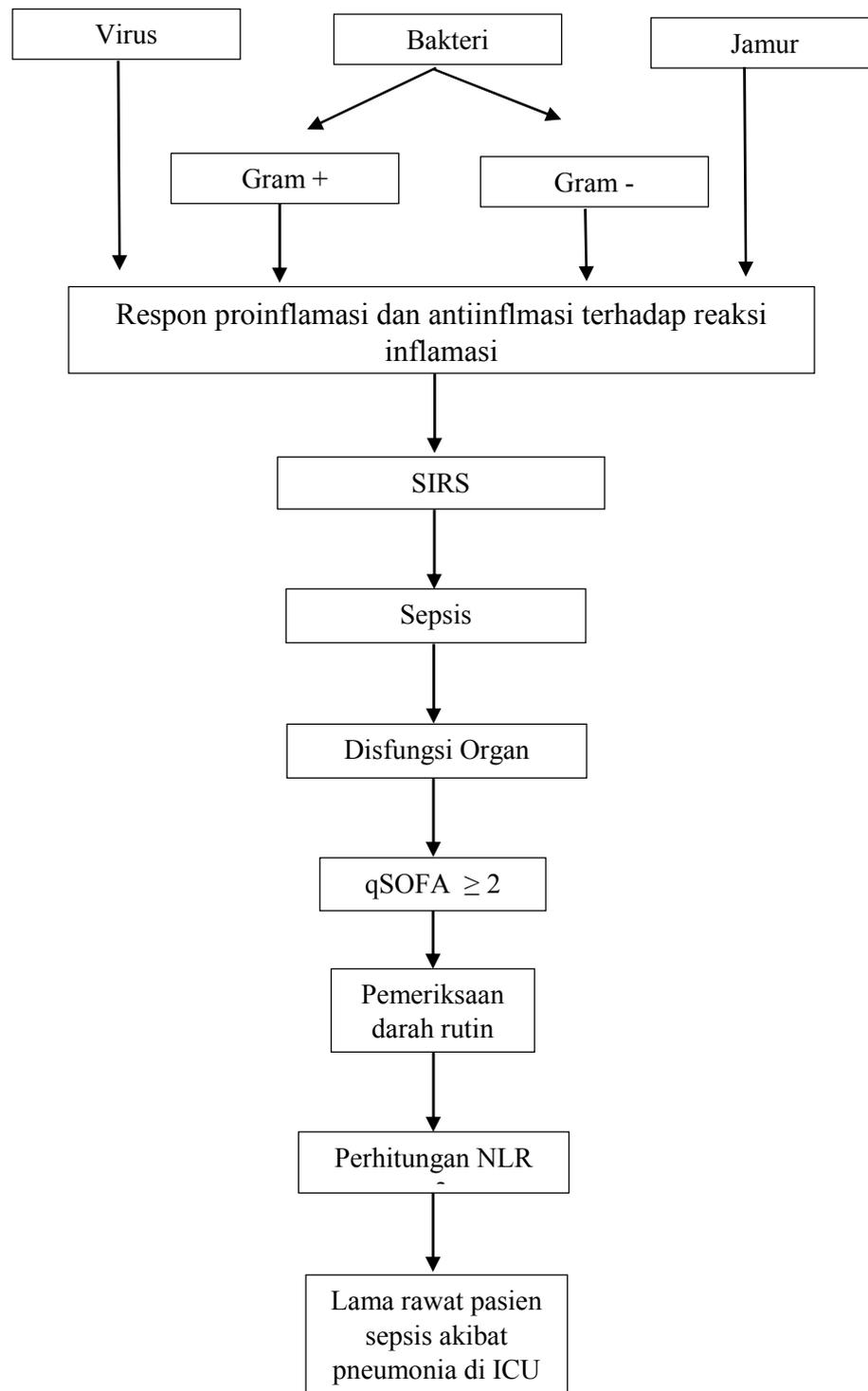
$$\text{NLR} = \frac{\text{neutrophil absolut}}{\text{limfosit absolut}}$$

Interpretasi NLR tergantung pada konteks klinis pasien. Namun untuk memberikan beberapa gagasan tentang bagaimana menafsirkannya NLR yang normal berkisar 1-3. Ini hanya interpretasi yang sangat umum dari NLR. Konteks klinis sangat mempengaruhi interpretasi NLR. Selain itu, NLR juga dapat digunakan untuk melihat prognosis suatu penyakit.³⁶

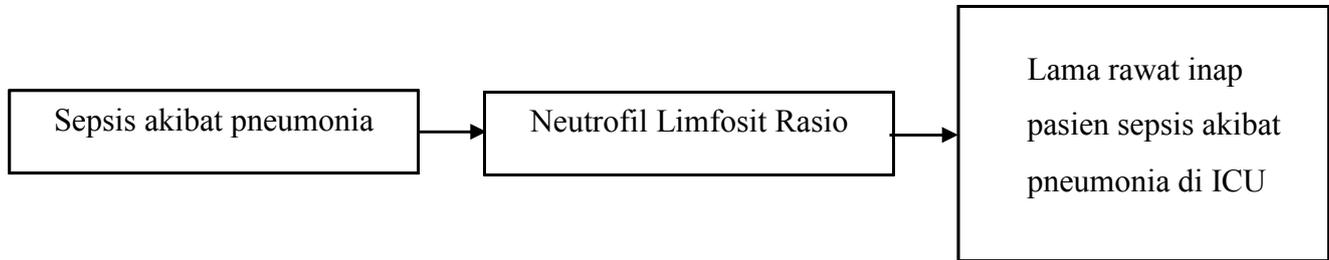
2.4 Lama Rawat Inap

Rawat inap adalah pelayanan terhadap pasien yang masuk ke rumah sakit yang menggunakan tempat tidur untuk keperluan observasi, diagnosis, terapi, rehabilitas medik dan atau penunjang medik lainnya. Lama rawat inap adalah istilah yang umum digunakan untuk mengukur durasi satu episode rawat inap. Lama rawat inap dinilai dengan mengekstraksi durasi tinggal dirumah sakit yang diukur dalam jam atau hari.

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Variabel		Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil	Skala Ukur
Independen					
Sepsis		Disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon imun akibat infeksi di dalam darah.	Rekam Medis	<ol style="list-style-type: none"> Sepsis berdasar skor qSOFA ≥ 2 Tidak sepsis jika skor qSOFA < 2 	Nominal
Pneumonia		Peradangan pada parenkim paru-paru yang disebabkan oleh infeksi	Rekam Medis	<ol style="list-style-type: none"> Pneumonia Non pneumonia 	Nominal
Neutrofil Rasio	Limfosit	Perbandingan jumlah neutrophil absolut dengan limfosit absolut yang merupakan parameter laboratorium yang berpotensi menjadi prediktor infeksi aliran darah pada pasien dengan dugaan infeksi yang didapat dari masyarakat.	Rekam Medis	<ol style="list-style-type: none"> Tinggi :NLR > 3 Normal :NLR < 3 	Nominal

Dependen

Lama Rawat Inap di ICU	Jumlah hari yang dihitung sejak pasien masuk ICU hingga keluar.	Rekam Medis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Baru : <4 hari 2. Lama : ≥ 4 hari ³⁸ 	Nominal
------------------------	---	-------------	--	---------

3.2 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan metode pengumpulan data secara *cross sectional* dimana penelitian sebuah kasus pada periode tertentu. Penelitian ini dilakukan dengan data retrospektif yaitu menggunakan data sekunder berupa data rekam medis penderita sepsis akibat pneumonia di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang dari tanggal 01 Januari 2019 sampai dengan 31 Desember 2020.

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Deli Serdang Medan.

3.3.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan dari bulan September 2021 sampai Desember 2021.

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh rekam medis pasien pneumonia di ICU yang tercatat dalam rekam medis RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang dari tanggal 01 Januari 2019 sampai dengan 31 Desember 2020.

3.4.2 Sampel

Pada penelitian ini pengambilan besar sampel ditentukan dengan rumusan dengan rumusan komparatif kategori tidak berpasangan. Besarnya sampel adalah seluruh pasien yang didiagnosis sepsis akibat pneumonia berdasarkan qSOFA di

ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang pada tanggal 01 Januari 2019 sampai 31 Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi.

3.5 Prosedur Pengambilan dan Besar Sampel

3.5.1 Pengambilan Data

Pengambilan data merupakan data sekunder berupa data rekam medis yang didapat dari rekam medis penderita sepsis akibat pneumonia di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

3.5.2 Besar Sampel

Dalam menentukan besar sampel dalam penelitian *cross-sectional* ini dengan menggunakan metode rumus komparatif kategori tidak berpasangan untuk uji hipotesis terhadap resiko relatif.

$$n1 = n2 = \left(\frac{z\alpha\sqrt{2PQ} + z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2}}{(P1 - P2)} \right)^2$$

$$n1 = n2 = \left(\frac{1,96\sqrt{2 \cdot 0,62 \cdot 0,38} + 0,84\sqrt{0,82 \cdot 0,18 + 0,42 \cdot 0,58}}{(0,82 - 0,42)} \right)^2$$

$n1 = n2 = 22,87453567 = 23$ (jumlah sampel minimal), tetapi didapat dari rekam medis sebanyak 44 sampel.

Keterangan:

- Besar kesalahan tipe I (α) = 0,05
- $n1$ dan $n2$ = Jumlah minimal sampel
- $Z\alpha$ = Deviat baku alfa: 1,96
- $Z\beta$ = Deviat baku: 0.84
- $P2$ = Pada kelompok dari penelitian sebelumnya adalah 42% = 0.42%
- Q = $1-p = 1-0.62 = 0.38$
- $Q1$ = $1-p1 = 1-0.82 = 0.18$
- $Q2$ = $1-p2 = 1-0.42 = 0.58$
- P = $\frac{(p1+p2)}{2} = (0.82+0.42) / 2 = 0,62$
- $P1-P2$ = Selisih minimal proporsi yang bermakna = 0.4
- $P1$ = Selisih minimal proporsi yang bermakna (0.4) + $P2$ (0.42) = 0.82

3.6 Kriteria Subjek Penelitian

3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Seluruh rekam medis yang memiliki identitas pasien sepsis akibat pneumonia.
2. Seluruh rekam medis pasien berumur 18-60 tahun yang didiagnosis sepsis akibat pneumonia dengan menggunakan kriteria qSOFA.
3. Seluruh rekam medis pasien berumur 18-60 tahun yang didiagnosis pneumonia dengan komplikasi sepsis berdasarkan foto toraks.
4. Seluruh rekam medis limfosit rasio dari rekam medis pasien pada sepsis akibat pneumonia.
5. Seluruh rekam medis berupa lama rawat inap pada pasien yang didiagnosis sepsis akibat pneumonia.

3.6.1 Kriteria Eksklusi

Rekam medis yang tidak memiliki kelengkapan data dari salah satu variable independent dan pasien yang memiliki penyakit bawaan.

3.7 Teknik Pengumpulan Data

Metode penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data sekunder yaitu dari bagian instalasi rekam medik RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang. Data-data yang dikumpulkan dari rekam medik tersebut meliputi nama pasien, jenis kelamin, umur, skor qSOFA, foto thoraks, vital sign, darah lengkap, tanggal masuk, tanggal keluar, dan lama hari perawatan.

3.8 Analisis Data

Untuk uji hipotesis komparatif tidak berpasangan dengan skala ukur kategorik-numerik seperti variabel NLR dan lama rawatan, maka menggunakan uji *Chi-Square* table 2x2 dengan syarat nilai *expected* tidak boleh kurang dari 5. Hasil analisis akan diinterpretasikan berhubungan apabila nilai $p \leq 0.05$.

3.9 Pengelolaan data

a. Editing

Mengumpulkan seluruh data dari rekam medis, serta melakukan pemeriksaan Kembali data-data yang terkumpul.

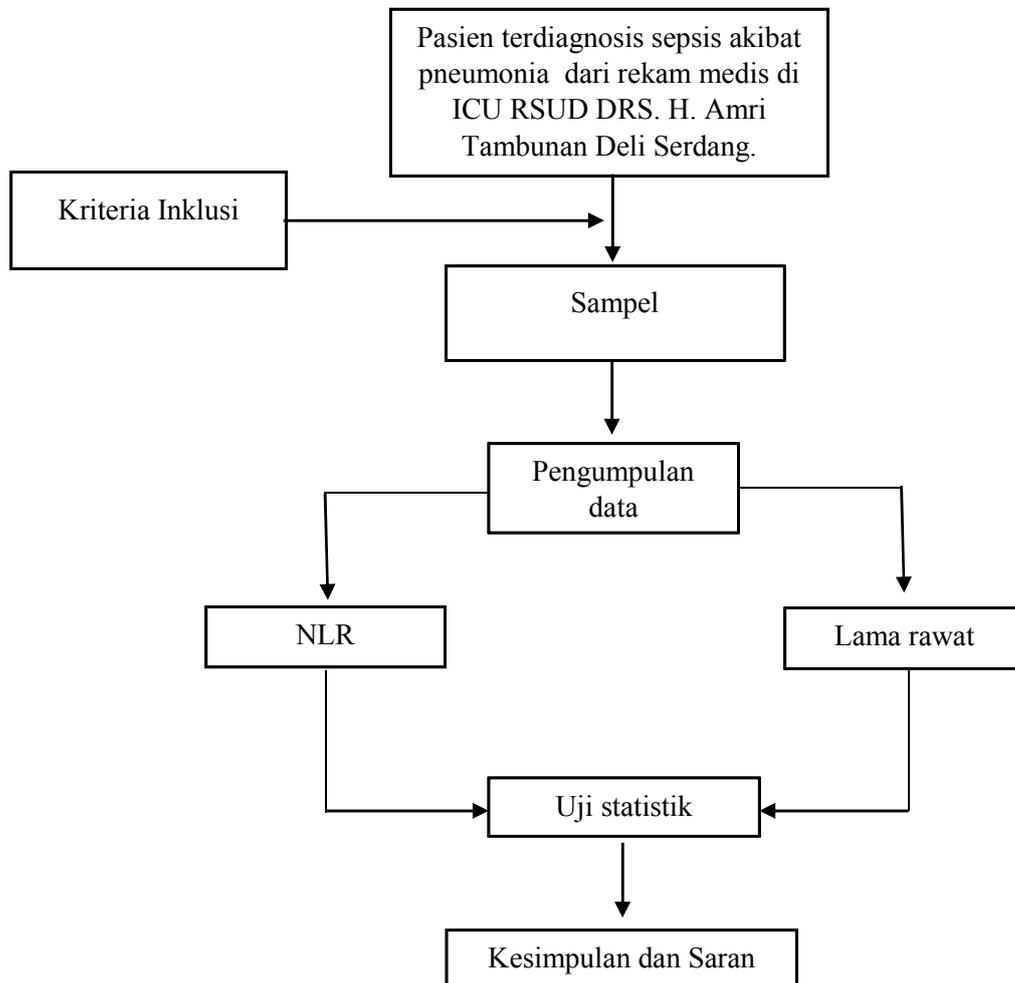
b. Coding

Data yang sudah terkumpul dan dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya diberi kode untuk memmpermudah proses analisis data di computer

c. Entry Data

Memasukkan data ke *software* komputer untuk di analisis dengan program spss.

3.10 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan metode pengumpulan data secara *cross sectional* dimana penelitian sebuah kasus pada periode tertentu. Penelitian ini dilakukan dengan data retrospektif yaitu menggunakan data sekunder berupa data rekam medis penderita sepsis akibat pneumonia di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang dari tanggal 01 Januari 2019 sampai dengan 31 Desember 2020 berdasarkan persetujuan Komite Etik Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No. 689KEP/FKUMSU/2021

Pada penelitian ini pengambilan besar sampel ditentukan dengan rumusan dengan menggunakan metode rumus komparatif kategori tidak berpasangan. Besarnya sampel adalah seluruh pasien yang didiagnosis sepsis akibat pneumonia berdasarkan qSOFA di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang pada tanggal 01 Januari 2019 sampai 31 Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 44 orang.

4.1.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian

Distribusi frekuensi responden penelitian yaitu penderita sepsis akibat pneumonia di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang berdasarkan jenis kelamin dan usia.

Tabel 4.1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Jumlah (n)	Persentase (%)
Laki-laki	24	54.5%
Perempuan	20	45.5%
Total	44	100%

Berdasarkan table 4.1, dari 44 responden, didapatkan responden berjenis kelamin laki laki yang terbanyak yaitu sebanyak 24 orang (54.5%) dan perempuan sebanyak 20 orang (45.5%).

Tabel 4.2 Karakteristik Demografi Responden Penelitian Berdasarkan Umur

Umur	Jumlah (n)	Persentase (%)
18-29 tahun	5	11.36%
30-39 tahun	9	20.45%
40-49 tahun	13	29.54%
50-59 tahun	17	38.65%
Total	44	100%

Berdasarkan tabel 4.2, kelompok usia terbanyak dijumpai berusia 50-59 tahun sebanyak 17 orang (38.65%), kemudian berusia 40-49 tahun sebanyak 13 orang (29.54%), 30-39 tahun sebanyak 9 orang (20.45%), dan 19-29 tahun sebanyak 5 orang (11.36%).

4.1.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Lama Rawat Inap

Tabel 4.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Lama Rawatan

Lama Rawat Inap	Frekuensi	Persentase (%)
≥ 4	29	65.9
< 4	15	34.1
Total	44	100.0

Pada tabel 4.3 menunjukkan dari 44 sampel, paling banyak dijumpai dengan lama rawat inap ≥ 4 hari sejumlah 29 orang (65.9%) dan lama rawat inap < 4 hari sebanyak 15 orang (34.1%).

4.1.3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan qSOFA

Tabel 4.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan qSOFA

Skor qSOFA	Frekuensi	Persentase
2	18	40.9%
3	26	59.1%
Total	44	100.0

Berdasarkan table 4.4, didapatkan yang paling banyak dengan skor qSOFA 3 dengan frekuensi 26 orang (59.1%), diikuti oleh skor qSOFA 2 dengan frekuensi 18 orang (40.9%).

4.1.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Neutrofil-Limfosit Rasio

Tabel 4.5 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Neutrofil-Limfosit Rasio

Kategori	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tinggi (≥ 3)	29	65.9%
Normal (< 3)	15	34.1%
Total	44	100%

Berdasarkan tabel 4.5, didapatkan kategori NLR paling banyak dijumpai dengan tinggi dimana NLR didapatkan ≥ 3 sejumlah 29 orang (65.9%), dan normal dengan NLR < 3 sebanyak 15 orang (34.1%).

4.1.5 Hubungan Antara NLR dengan Lama Rawat Inap

Dalam analisa data, untuk uji hipotesis komparatif tidak berpasangan dengan skala ukur kategorik-numerik seperti variabel NLR dan lama rawatan, maka menggunakan uji *Chi-Square* table 2x2 dengan syarat nilai expected tidak boleh kurang dari 5. Apabila data tidak memenuhi syarat, maka menggunakan uji *Fisher's Exact*. Tingkat kemaknaan yang dipakai adalah $\alpha = 0,05$. Nilai p

ditemukan sebesar 0.0051. Variabel akan dikatakan berhubungan secara signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Hal ini bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di RSUD. Drs. H. Amri Tambunan.

Tabel 4.6 Hubungan antara NLR dengan Lama Rawatan

		Lama rawat inap		Total	P Value
		≥ 4	< 4		
NLR	Tinggi	21	2	23	0.0051
	Normal	8	13	21	
Total		29	15	44	

Pada tabel 4.6, tampak bahwa pada kategori NLR dengan tinggi dijumpai berjumlah 21 orang dengan lama rawatan ≥ 4 hari, dengan kategori NLR normal sebanyak 13 orang dengan lama rawatan < 4 hari. Dijumpai nilai p sebesar 0.0051 ($p < 0.05$) yang bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil-limfosit rasio dengan lama rawat inap pada sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

4.2 Pembahasan

Dari hasil analisis karakteristik demografi responden studi, didapatkan hasil bahwa responden berjenis kelamin laki laki yang terbanyak yaitu sebanyak 24 orang (54.5%) dan perempuan sebanyak 20 orang (45.5%). Untuk usia, kelompok terbanyak dijumpai berusia 50-59 tahun sebanyak 17 orang (38.65%), kemudian berusia 40-49 tahun sebanyak 13 orang (29.54%), 30-39 tahun sebanyak 9 orang (20.45%), dan 19-29 tahun sebanyak 5 orang (11.36%).

Terkait jenis kelamin, proporsi jenis kelamin pada penelitian ini yang didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih dominan dibandingkan dengan

jenis kelamin perempuan. Pada penelitian lain juga didapatkan hasil yang sama yakni pada penelitian yang dilakukan oleh Kaunang dkk pada tahun 2016 didapatkan proporsi laki-laki sebesar 55,7% dan dikatakan bahwa jenis kelamin laki-laki menjadi faktor risiko terhadap sepsis.³⁹ Penelitian Syahwa dkk juga mendapatkan proporsi laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan kasus pneumonia namun tidak didapatkan adanya hubungan signifikan jenis kelamin pada pasien pneumonia yang dilihat dari lama rawat.⁴⁰ Hal ini pada laki-laki sistem pertahanan tubuh mengalami penurunan yang disebabkan oleh faktor degeneratif, pola hidup dan penyakit. Jenis kelamin laki-laki cenderung terjadi infeksi pada organ paru-paru yang dikarenakan faktor risiko seperti perilaku merokok yang akhirnya dapat menyebabkan sepsis.⁴¹

Distribusi frekuensi sepsis akibat pneumonia berdasarkan kelompok usia didominasi oleh pasien berumur 50-59 tahun dengan persentase 38.65%. Hasil ini sejalan dengan penelitian Juneja *et al.*, 2019 yang menemukan bahwa insidensi dan prevalensi sepsis menjadi lebih tinggi seiring bertambahnya usia dikarenakan system imun tubuh mengalami degradasi seiring bertambahnya usia.⁴² Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kaunang dkk pada tahun 2016 menyatakan bahwa karakteristik pasien pneumonia pada usia terbanyak adalah rentang usia 50-59 tahun, dimana proporsinya hingga 68,4% dari total 158 pasien.⁴³ Penelitian yang dilakukan Monita dkk dan Katleya dkk pada tahun 2015 menyatakan kasus pneumonia pada 50-59 tahun. Namun, faktor usia tidak didapatkan memiliki hubungan yang signifikan pada luaran kasus pneumonia yang dilihat dari lama rawat.⁴⁴ Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian Wasita tahun 2019 yang menemukan bahwa didapatkan usia terbanyak pasien pneumonia berada pada rentang 1 bulan hingga 1 tahun, diikuti rentang usia lebih dari 1 tahun.³⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Raden Atika F, mendapatkan pasien sepsis dengan skor qSOFA 3 terbanyak, yang diikuti dengan skor qSOFA 2.⁴⁶ Hal ini sejalan dengan penelitian saya yang juga mendapatkan 26 orang (59.1%), diikuti oleh skor qSOFA 2 dengan frekuensi 18 orang (40.9%).

Dalam penelitian ini, didapati kategori NLR paling banyak dijumpai dengan NLR ≥ 3 jumlah 29 orang (65.9%), dan normal dengan NLR < 3 sebanyak 15 orang (34.1%). Dalam penelitian ini, tingkat NLR ditemukan meningkat secara signifikan. Peran NLR dipelajari pada sepsis oleh Jilma et al., dan mereka menemukan tingkat jumlah neutrofil yang terus-menerus tinggi pada pasien sepsis dan mereka menyimpulkan bahwa limfositopenia persisten dikaitkan dengan hasil yang buruk pada sepsis. de Jager dkk. mengamati NLR sebagai prediktor keparahan dan hasil yang lebih baik pada bakteremia.³⁹ Zahorec menemukan NLR mudah diukur dan memiliki korelasi yang lebih baik dengan keparahan sepsis dan lama rawat inap dibandingkan neutrofilia, limfositopenia, dan keparahan perjalanan klinis.⁴⁰

Wasita tahun 2019 menemukan nilai $p=0,028$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai NLR yang signifikan pada lama rawat sampel. Pada 40 sampel penelitian memiliki nilai NLR pada pasien yang dirawat ≥ 4 hari didapatkan lebih tinggi dibandingkan dengan sampel yang dirawat < 4 hari. Lama rawat inap dibagi menjadi 2 kelompok yaitu ≥ 4 hari dan < 4 hari dimana penetapan *cut point* 4 hari ditentukan berdasarkan penelitian Wasita tahun 2019. Pertimbangan ini mengacu pada sebaran data lama rawat inap yang tidak terdistribusi normal, sehingga dipakai nilai tengah (*median*) untuk menentukan titik potong yaitu 4 hari.⁴⁹

Pada penelitian ini NLR yang tinggi ditemukan 21 orang dengan lama rawatan ≥ 4 hari dengan kategori NLR normal sebanyak 13 orang dengan lama rawatan < 4 hari. Menurut Duggal et al juga menyarankan bahwa peningkatan NLR adalah biomarker untuk peningkatan lama rawat inap pada pasien ICU. Oleh karena itu, masuk akal untuk menarik kesimpulan bahwa NLR yang tinggi menunjukkan peningkatan lama rawat inap yang tinggi. Dijumpai nilai p sebesar 0,0051 ($p < 0,05$) yang bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan lama rawat inap pada sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

Shang dkk. menunjukkan dalam analisis retrospektif mereka bahwa NLR efektif dalam menentukan tingkat keparahan penyakit. Dalam studi lain, korelasi antara nilai hematologi pasien dan lama tinggal di rumah sakit diperiksa. Pada pasien yang parah, penurunan jumlah limfosit dan peningkatan NLR yang signifikan terdeteksi. Mereka juga menemukan korelasi positif dengan NLR ketika mereka memeriksa lama tinggal di rumah sakit. Akibatnya, mereka menyatakan bahwa mereka dapat menggunakan NLR untuk memprediksi prognosis pasien.⁴⁷

Mengetahui bahwa, semakin pendek waktu antara presentasi klinis dan diagnosis, semakin baik prognosis pasien, NLR dapat memperbaiki manajemen pasien sepsis yang semakin meningkat ketika skor klinis seperti qSOFA digunakan dalam hubungannya dengan NLR. Hasil penelitian ini tentu saja menunjukkan bahwa diagnosis sepsis yang cepat dan akurat dapat dicapai dengan penggunaan biomarker yang cepat, murah, dan dilakukan secara luas, serta dalam pengaturan klinis di mana penggunaan biomarker lain mungkin tidak tersedia atau terlalu mahal.

Liu tahun 2016 menyebutkan bahwa penyebab peningkatan NLR yang berkorelasi dengan hasil buruk pada pasien dengan sepsis masih belum. Salah satu penjelasan yang paling meyakinkan didasarkan terutama pada hubungan fisiologis antara neutrofilia dan limfopenia dengan peradangan dan stres sistemik. Evolusi subpopulasi leukosit ini mungkin berbeda berdasarkan peran masing-masing dalam respon inflamasi. Awalnya, Zahorec mengeksplorasi penggunaan NLR pada pasien ICU septik dan menyarankan bahwa NLR diusulkan sebagai indikator respons pasien terhadap peradangan. Peningkatan jumlah neutrofil menyiratkan bahwa nidus infeksi tidak diberantas, yang selanjutnya menyebabkan depresi limfosit.^{41,43}

Studi Adda'i MF dkk menemukan adanya limfopenia dan neutrofilia persisten pada pasien trauma dan pasien yang memenuhi kriteria untuk sindrom respons inflamasi sistemik. Bukti berkembang bahwa neutrofil adalah komponen seluler kunci dari pertahanan inang dalam sistem kekebalan bawaan terhadap

cedera infeksi, sementara limfosit dianggap sebagai garis seluler utama dari sistem kekebalan adaptif. Limfosit memainkan peran kunci dalam regulasi respons inflamasi, dan kehilangannya karena apoptosis yang diinduksi sepsis terus menerus dapat menyebabkan penekanan sistem kekebalan dan peradangan yang tidak sembuh.⁴⁵

Secara bersama-sama, keberlanjutan infeksi dan pemberantasan infeksi yang tidak lengkap bertanggung jawab atas peningkatan produksi neutrofil oleh medula dan penurunan jumlah limfosit melalui apoptosis dan mekanisme lainnya. Oleh karena itu, peningkatan NLR yang dihasilkan dapat mengidentifikasi pasien yang berada dalam keadaan peradangan yang tidak sembuh, bersama dengan penurunan tingkat kelangsungan hidup secara bersamaan.⁴⁶

Penelitian ini menilai hubungan antara NLR dan hasil pada pasien dengan sepsis. Mirip dengan temuan uji klinis sebelumnya, penelitian ini dengan jelas menunjukkan bahwa risiko peningkatan lama rawat inap dikaitkan dengan peningkatan jumlah neutrofil, penurunan jumlah limfosit, dan peningkatan NLR selanjutnya pada pasien dengan sepsis pada saat masuk ke ICU. Sebaliknya, Saliccioli et al. menemukan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara NLR dan lama rawat inap pada pasien dengan sepsis.⁴⁷

Sepsis adalah sindrom klinis disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon host terhadap infeksi, yang berpotensi meningkatkan angka kematian (> 40%). Menurut patofisiologi, beberapa gangguan berkembang selama proses sindrom septik dan ini dievaluasi melalui penilaian berbagai biomarker. Menurut kriteria definisi, sepsis ditandai dengan kelainan jumlah darah putih, ini mungkin menurun (< 4.000/ μ L) atau meningkat (> 12.000/ μ L) atau adanya lebih dari 10% sel darah putih imatur yang diidentifikasi pada sampel darah tepi.⁴⁹

Rasio neutrofil-ke-limfosit (NLR) adalah biomarker yang mudah diakses berdasarkan perhitungan jumlah sel darah putih. Rasio ini telah digunakan sebelumnya sebagai penanda untuk penilaian pasien yang menderita beberapa

kondisi klinis. Namun, ada perdebatan mengenai kegunaan NLR dalam kaitannya dengan prognosis klinis pada sepsis karena data yang bertentangan telah dipublikasikan sampai sekarang. Hasil dari studi Saliccioli et al. menunjukkan bahwa setelah menilai 5.056 pasien sakit kritis dalam subkelompok pasien sepsis, tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara NLR dan lama rawat inap.⁵⁰

Dengan adanya infeksi yang mendasarinya, respons pejamu umumnya ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit. Namun, NLR bukanlah penanda sensitif dalam diagnosis sepsis. Peningkatan kadar NLR juga telah dikaitkan dengan trauma, pembedahan, pankreatitis, gangguan jantung dan rematik, tetapi ada referensi dalam bibliografi terbaru yang mengusulkan penggunaan NLR pada sepsis. Sebuah observasional, studi kohort oleh Liu et al. diterbitkan pada tahun 2016, setelah menilai 333 orang dewasa dengan sepsis, menyimpulkan bahwa peningkatan kadar NLR secara independen terkait dengan prognosis klinis yang tidak menguntungkan. Hasil dari studi oleh Hwang pada tahun 2017, setelah menilai 1395 pasien dengan sepsis, mengungkapkan bahwa NLR awal yang diukur saat masuk UGD secara independen terkait dengan lama rawat inap. Selain itu, perubahan NLR dapat digunakan sebagai penanda prognostik yang bermakna.⁵¹

Karena jumlah pasien sakit kritis yang dirawat di unit gawat darurat meningkat setiap hari di seluruh dunia, intervensi dan pengobatan harus dilakukan tepat waktu untuk mengurangi angka kematian. Untuk alasan itu, alat yang lebih mudah diakses diperlukan untuk mengevaluasi pasien dengan sepsis. Sebanyak 373 pasien sakit kritis dinilai dalam sebuah penelitian oleh Akilli et al., yang bertujuan untuk mengevaluasi efek prediksi NLR terhadap kematian. Penulis menyimpulkan bahwa NLR dapat memberikan arahan kepada dokter gawat darurat untuk intervensi, terutama dalam beberapa jam setelah masuk, pada kelompok pasien yang sakit kritis. Dalam penelitian ini, kami mengevaluasi NLR saat masuk pada pasien dengan dugaan CAP.⁵³⁻⁵⁴

Sebuah studi klinis prospektif dari Cataudella et al., bertujuan untuk mengeksplorasi kinerja rasio neutrofil-limfosit, sebagai indeks peradangan sistemik yang memprediksi prognosis pada orang dewasa lanjut usia yang dirawat karena CAP. Penelitian ini melibatkan 195 pasien dan hasilnya menunjukkan bahwa NLR memprediksi lama rawat inap ($P < 0,001$) dan berkinerja lebih baik daripada indeks keparahan pneumonia, CURB-65, protein C-reaktif, dan jumlah sel darah putih untuk memprediksi prognosis.⁵³

Pantzaris dkk. menemukan bahwa NLR berkorelasi lebih kuat dengan CRP serum daripada total WBC ($r = 0,543$, $P = 0,004$ vs. $r = 0,454$, $P = 0,02$), pada kelompok kecil pasien dengan CAP ini. Korelasi ini dapat menunjukkan bahwa NLR bersama dengan CRP dapat mencerminkan besarnya respons inflamasi pada pasien ini secara lebih akurat.^{55,56}

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia di RSUD. Hj. Amri Tambunan pada tahun 2019-2020, dengan menunjukkan nilai p sebesar 0,0051 ($p < 0.05$).
2. Berdasarkan hasil analisis diperoleh karakteristik demografi sampel responden berjenis kelamin laki-laki yang terbanyak yaitu 24 orang (54.5%) dan kelompok usia terbanyak dijumpai pada usia 0-5 tahun sebanyak 21 orang (47.7%).
3. Pada kategori NLR yang paling banyak dijumpai dengan NLR yang tinggi didapatkan ≥ 3 sejumlah 29 orang (65.9%), dan kategori lama rawat inap lama rawatan diatas 4 hari.

5.2 Saran

1. Diharapkan NLR dapat digunakan untuk mengendalikan tingkat lama rawat inap pasien sepsis agar lebih efisien dalam segi biaya.
2. Disarankan kepada pihak rumah sakit agar hasil penelitian ini dapat dijadikan data epidemiologi RSUD. H. Amri Tambunan Deli Serdang
3. Penelitian selanjutnya juga diharapkan dapat menyertakan analisis pemeriksaan kultur darah untuk diagnosis pasti sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Syafii, S Aprianti H. Clinical Pathology and Medical Laboratory. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2017;23(3):1-6. doi:10.24293/ijcpml.v18i2.1003
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.* Vol 45.; 2017. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
3. UE Aufa, Efrida SZ. Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment Pada Pasien Sepsis Di Intensive. *J Kesehat Andalas.* 2020;9(Supplement 1):16-21.
4. Putra I. Laporan Kasus: Pendekatan Sepsis dengan Skor SOFA. *Cdk-267.* 2018;45(8):607.
5. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: Comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):626-636. doi:10.1093/bja/aex234
6. Martins EC, Da Fe Silveira L, Viegas K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):63-70. doi:10.5935/0103-507X.20190010
7. Sudiarta IPG, Wiargitha IK, Mahadewa TGB. Perbedaan nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) terhadap pemeriksaan kultur darah dalam mendiagnosis sepsis pada pasien peritonitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(1):165. doi:10.15562/ism.v11i1.571
8. Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(5):505-514. doi:10.1080/14737159.2021.1915773
9. Sba S, Sharma S. Bacterial Pneumonia Pathophysiology Histopathology. *StatPearls.* Published online 2021.
10. Rahmawati F. Angka Kejadian Pneumonia Pada Pasien Sepsis Di. *Med Muda UNDIIP Semarang.* 2014;3(1). http://eprints.undip.ac.id/44629/1/FIDA_AMALINA_22010110120027_BAB0KTI.pdf
11. Ceccato A, Torres A. Sepsis and community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp.* 2018;2:7-7. doi:10.21037/arh.2018.06.01
12. Indonesian Society Of Respirioly. Press Release “ Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (Pdpi) Outbreak Pneumonia Di Tiongkok. *Ikat Dr Indones.* 2020;(19):19-22.
13. Jain V, Bhardwaj A. Pneumonia, Pathology. *StatPearls.* Published online 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252372>
14. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019;7:205031211983504. doi:10.1177/2050312119835043
15. López-Izquierdo R, Del Brio-Ibañez P, Martín-Rodríguez F, et al. Role of qsofa and sofa scoring systems for predicting in-hospital risk of deterioration in the emergency department. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(22):1-11. doi:10.3390/ijerph17228367
16. Xia Y, Zou LQ, Li D, et al. The ability of an improved qSOFA score to predict acute sepsis severity and prognosis among adult patients. *Medicine (Baltimore).*

- 2020;99(5):e18942. doi:10.1097/MD.00000000000018942
17. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: A cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17(1):1-6. doi:10.1186/1757-7241-17-67
 18. Purwanto DS, Astrawinata DAW. Mekanisme Kompleks Sepsis dan Syok Septik. *J Biomedik.* 2018;10(3):143. doi:10.35790/jbm.10.3.2018.21979
 19. Anestesiologi Indonesia J. Terakreditasi DIKTI dengan masa berlaku 3 Juli 2014-2 Juli 2019 Dasar SK Menteri Pendidikan dan Kebudayaan RI Nomor. 2018;X(1):62-73.
 20. Sepsis. *World Heal Organ.* 2020;(26 August).
 21. Hedi B, Fitri EY, Sakit R, et al. FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME Abstrak PENDAHULUAN Salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan Angka kematian pasien sepsis di ICU masih cukup tinggi yaitu persen. *file:///C:/Users/Acer/Downloads/8-Article%20Text-8-1-10-20180316(1).pdf.* 2017;4(2355):1-13.
 22. Biron BM, Ayala A, Lomas-neira JL. *Beepyboop1.* 2015;10:7-17. doi:10.4137/BMIS29519.TYPE
 23. WHO. Pneumonia. *World Heal Organ.* 2019;Pneumonia.
 24. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2020;11(August):1722. doi:10.3389/fimmu.2020.01722
 25. Pahal P, Sharma S. Typical bacterial pneumonia. *StatPearls.* Published online 2018:1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485000>
 26. Htun TP, Sun Y, Chua HL, Pang J. Clinical features for diagnosis of pneumonia among adults in primary care setting: A systematic and meta-review. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-10. doi:10.1038/s41598-019-44145-y
 27. Garg M, Prabhakar N, Gulati A, Agarwal R, Dhooria S. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 1: Bacterial and viral. *Polish J Radiol.* 2019;84:e205-e213. doi:10.5114/pjr.2019.85812
 28. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi S, Sung H, Do K. Radiographic and CT Features of. *RadioGraphics.* 2018;38(3):719-739. radiographics.rsna.org
 29. Gibson ECM, D M. Pneumonia laboratory findings. *WikiDoc.* Published online 2018.
 30. Huang WY, Lee MS, Lin LM, Liu YC. Diagnostic performance of the Sputum Gram Stain in predicting sputum culture results for critically ill pediatric patients with pneumonia. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(4):420-425. doi:10.1016/j.pedneo.2020.03.014
 31. Del Rio-Pertuz G, Gutiérrez JF, Triana AJ, et al. Usefulness of sputum gram stain for etiologic diagnosis in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1-12. doi:10.1186/s12879-019-4048-6
 32. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van Der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1764-1778. doi:10.1183/13993003.01144-2016
 33. Andrews J, Nadjm B, Gant V, Shetty N. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;9(3). doi:10.1097/00063198-200305000-00004
 34. Nicholson LB. The immune system. 2016;0(October):275-301. doi:10.1042/EBC20160017
 35. Orakpoghenor O, Avazi DO, Markus T, Olaolu O. Lymphocytes : A Brief Review -.

- 2019;(June).
36. Saputra IMY, Gustawan W, Utama MD, Arhana B. Rasio Neutrofil dan Limfosit (NLCR) Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Infeksi Bakteri di Ruang Rawat Anak RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatr.* 2019;20(6):354. doi:10.14238/sp20.6.2019.354-9
 37. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines.* 2022;10(1):1-9. doi:10.3390/biomedicines10010075
 38. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, Hoppe UC, Lichtenauer M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in sepsis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-10. doi:10.1038/s41598-021-97678-6
 39. Zhou YQ, Feng DY, Li WJ, Yang HL, Wang ZN, Zhang TT, et al. Lower neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts high risk of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infection in patients with hospital-acquired pneumonia. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018;14:1863–9.
 40. Lee H, Kim I, Kang BH, Um SJ. Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia. *PLoS ONE.* 2021 Apr 1;16(4 April).
 41. Tekinalp A. The Association Between Lymphocyte/Neutrophil Ratio and Clinical Course in Intensive Care Patients. *Eurasian Journal of Medical Investigation.* 2018;
 42. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine.* 2020 May 20;18(1).
 43. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, Hoppe UC, Lichtenauer M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in myocarditis. *Scientific Reports.* 2021 Dec 1;11(1).
 44. Abdelaleem NA, Makhlof HA, Nagiub EM, Bayoumi HA. Prognostic biomarkers in predicting mortality in respiratory patients with ventilator-associated pneumonia. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2021 Dec;15(1).
 45. Adda'i MF, Haposan JH, Kusumawardani HT, Haruni AKT. The prognostic role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) on sepsis and related mortality. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020 Dec;101:276.
 46. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators of Inflammation.* 2016;2016.
 46. Pantzaris N-D, Platanaki C, Pierrako C, Karamouzos V, Velissaris D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio relation to sepsis severity scores and inflammatory biomarkers in patients with community-acquired pneumonia: A case series. *Journal of Translational Internal Medicine.* 2018 Mar 28;6(1):43–6.
 47. Spoto S, Lupoi DM, Valeriani E, Fogolari M, Locorriere L, Beretta Anguissola G, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-

- lymphocyte ratios in septic patients outside the intensive care unit. *Medicina (Lithuania)*. 2021 Aug 1;57(8).
48. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021 Sep 1;93(9):5555–9.
 49. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N, et al. Diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early and late phase of sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2018 Sep 1;22(9):660–3.
 50. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Renal Failure*. 2015 Mar 1;37(2):225–9.
 51. ben Ayed H, Koubaa M, Marrakchi C, Rekik K, ben Jemaa T, ben Jemaa M, et al. Could neutrophil to lymphocyte ratio be a prognostic predictor of relapse in patients with extra-pulmonary tuberculosis? *Electronic Journal of General Medicine*. 2018;15(4).
 52. Kaeley N, Mahala P, Walia R, Subramanyam V, Choudhary S, Shankar T. Association of haematological biomarkers with severity of COVID-19 pneumonia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(9):3325.
 53. Kalyon S, Gültop F, Şimşek F, Adaş M. Relationships of the neutrophil–lymphocyte and CRP–albumin ratios with the duration of hospitalization and fatality in geriatric patients with COVID-19. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(9).
 54. Wu X, Su Z, Li Y, Wang H, Liu Q, Yan F. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Predictor of Mortality in ICU Patients: An Analysis of MIMIC-III Database. 2020; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-88295/v1>
 55. Kaswari R, Wangaya R, Serisana Wasita K, Setiawan A, Wayan I, Suryawan B, et al. Perbedaan rasio neutrofil-limfosit terhadap lama rawat anak dengan pneumonia di. Published by DiscoverSys | *Intisari Sains Medis [Internet]*. 2019;10(3):851–7. Available from: <http://isainsmedis.id/>
 56. Isbaniah F, Juliani T, Damayanti T, Yenita D, Yunus F, Antariksa B, et al. The Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), and D-Dimer in Predicting the Outcome of Confirmed COVID-19 patients. Vol. 41, *J Respir Indo*. 2021.

Lampiran 1: Surat Izin Penelitian

SEKRETARIAT
PENDIDIKAN PELATIHAN DAN PENELITIAN
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DELI SERDANG

Jl. Thamrin Lubuk Pakam Kode Pos 20511 Telp. (061) 7952068 – 7954477
 Email : rsud_deliserdang@yahoo.com Website : rsud.deliserdangkab.go.id

Nomor : 004. ⁹¹¹ A4. KK / XII / 2021
 Sifat : Biasa
 Lamp : -
 Perihal : Izin Penelitian

Lubuk Pakam, 20 Desember 2021
 Kepada Yth :
 Ka. Ruangan/ Ka. Instalasi
 dan Poliklinik
 Di
 Tempat

Dengan Hormat

Sesuai dengan surat dari Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Medan Nomor : 1555/II.3-AU/UMSU-08/F/2021 tanggal 19 November 2021 perihal Mohon Diberikan Izin Penelitian, maka kami sampaikan bahwa:

Nama : Dina Yasmina
 NIM : 1808260123
 Program Studi : Pendidikan Kedokteran
 Judul : Hubungan Neutrofil Limfosit Rasio Dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Sepsis Akibat Pneumonia Pada Tahun 2019-2020 di ICU RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang

Diberikan Izin Penelitian mulai tanggal 20 Desember 2021/ 20 Januari 2022 di UPT RSUD Deli Serdang Lubuk Pakam, dengan ketentuan selama melaksanakan Penelitian harus mengikuti peraturan yang sudah ditetapkan di UPT RSUD Deli Serdang Lubuk Pakam.

Demikian kami sampaikan atas perhatian dan kerja sama yang baik diucapkan terimah kasih.

Wakil III Bagian Pendidikan, Pelatihan, Penelitian, SDM dan Data
 RSUD Deli Serdang Lubuk Pakam



udin Tambunan, M.Ked (PD), Sp.PD, FINASIM
 NIP. 19761129 200604 1 006

Lampiran 2: Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 689KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Dina Yasmina Nst
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO DENGAN LAMA RAWAT INAP PADA PASIEN SEPSIS AKIBAT PNEUMONIA PADA TAHUN 2019-2020 DI ICU RSUD Drs.H.AMRI TAMBUNAN DELI SERDANG"
"RELATION OF NEUTRPHI-LYMPHOCYTE RATIO WITH LONG HOSPITAL STAY IN SEPSIS CAUSE PNEUMONIA IN 2019-2020 IN ICU RSUD Drs.H.AMRI TAMBUNAN DELI SERDANG"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 15 November 2021 sampai dengan tanggal 15 November 2022
The declaration of ethics applies during the periode November 15, 2021 until November 15, 2022

Medan, 15 November 2021
 Ketua



Dr. dr. Nurhady, MKT

Lampiran 4: Artikel Publikasi

HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO DENGAN LAMA RAWAT INAP PADA PASIEN SEPSIS AKIBAT PNEUMONIA PADA TAHUN 2019-2020 DI ICU RSUD H. AMRI TAMBUNAN

Dina Yasmina Nst¹, Irfan Hamdani²

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERAN UTARA
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Jln. Gedung Arca No.53, Medan-Sumatera Utara, 2019

Email: dinayasmina199@gmail.com¹, irfanhamdani@umsu.ac.id²

Abstract

Background : Sepsis due to bacterial infection in the blood is a serious medical emergency that requires prompt and appropriate treatment. Worsening of this condition can lead to septic shock, which is characterized by severe circulatory and/or metabolic abnormalities, and can lead to death. Pneumonia is the most common cause of sepsis in many reported case reports. NLR can be used as a screening for septic patients because it has better sensitivity and accuracy but is confirmed by blood culture as the standard. The association of organ dysfunction with mortality and high mortality rates in septic patients and the increasing costs in the ICU indicate the need to predict the length of stay of patients to provide information to patients and their families related to the patient's disease prognosis. This prompted this study to find out the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia.

Purpose: This study aims to determine the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia in 2019-2020 in the ICU of Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang. **Methods:** This study used a descriptive analytic method with a cross sectional design. The data was processed using SPSS Chi-Square. **Results:** The result showed that the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia in 2019-2020 in the ICU of RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang showed a p-value of 0.0051 ($p < 0.05$). **Conclusion:** There is a significant relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and length of stay in patients with sepsis due to pneumonia in 2019-2020 in the ICU of RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

Keywords: Length of hospitalization, Neutrophil to lymphocyte ratio, sepsis

Abstrak

Latar Belakang : Sepsis akibat infeksi bakteri dalam darah merupakan kegawatdaruratan medik yang serius sehingga membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat. Memburuknya kondisi ini dapat menyebabkan syok septik, yang ditandai dengan peredaran darah yang cukup parah dan/atau kelainan metabolisme, dan dapat menyebabkan kematian. Pneumonia adalah penyebab paling umum dari sepsis di banyak laporan kasus yang dilaporkan. NLR dapat digunakan sebagai skrining pasien sepsis karena memiliki sensitifitas dan akurasi yang lebih baik tetapi dikonfirmasi dengan kultur darah sebagai standar baku. Adanya hubungan disfungsi organ dengan lama rawat inap pada pasien sepsis dan semakin meningkatnya biaya di ruang ICU mengindikasikan perlunya memprediksi lama rawat inap pasien untuk memberikan informasi

kepada pasien maupun keluarga pasien yang berhubungan dengan prognosis penyakit pasien. Hal ini mendorong penelitian ini untuk mencari tahu hubungan neutrophil limfosit rasio dengan lama rawat inap pasien sepsis akibat pneumonia. **Tujuan** : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang. **Metode** : Penelitian ini menggunakan metode deskriptif analitik dengan desain *cross sectional*. Data diolah menggunakan SPSS uji *Chi-Square*. **Hasil** : Hasil menunjukkan bahwa hubungan neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang menunjukkan nilai p sebesar 0.0051 ($p < 0.05$). **Kesimpulan** : Terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD Drs. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

Kata Kunci : Lama rawat inap, neutrofil limfosit rasio, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis akibat infeksi bakteri dalam darah merupakan kegawatdaruratan medik yang serius sehingga membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat.¹ Memburuknya kondisi ini dapat menyebabkan syok septik, yang ditandai dengan peredaran darah yang cukup parah dan/atau kelainan metabolisme, dan dapat menyebabkan kematian.² Menurut panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2017, untuk mengidentifikasi sepsis dengan segera dapat dilakukan tanpa menunggu hasil dari pemeriksaan darah dengan menggunakan skoring *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS).³ *C-reactive protein* dan *procalcitonin* (PCT) sering digunakan saat ini sebagai petanda sepsis bacterial. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon imun akibat infeksi yang menjadi kondisi umum di ICU yang berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas, yang ditentukan oleh perkembangan kerusakan dan kegagalan fungsi organ.⁴

Berdasarkan *International Classification of Disease* insidensi sepsis beragam antara 132 hingga 300 per 100.000 penduduk di dunia per tahun. Di Amerika

Serikat diperkirakan kasus sepsis terjadi sebanyak 750.000 dengan kematian sebanyak 200.000 setiap tahunnya. Insidensi sepsis di Inggris berkisar antara 88 – 102 per 100.000 penduduk setiap tahunnya.⁵

Diagnosis dini pada sepsis sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan tinggi tingkat kematian pada pasien. Namun, sepsis sering di diagnosa terlambat karena tanda dan gejala yang digunakan, seperti perubahan jumlah leukosit, demam, takikardi, dan takipnea tidak spesifik dan tidak selalu ada. Ada beberapa biomarker yang sudah dipelajari untuk diagnosis awal sepsis. Penanda untuk penyakit ini dapat dibagi menjadi faktor risiko, diagnosis, pemantauan dan hasil.⁶

Menurut panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2017, untuk mengidentifikasi sepsis dengan segera dapat dilakukan tanpa menunggu hasil dari pemeriksaan darah dengan menggunakan skoring qSOFA. Skor qSOFA awalnya diusulkan oleh Seymour et al pada tahun 2015, berdasarkan studi retrospektif mereka terhadap 148.907 pasien dengan dugaan infeksi. Sistem skoring qSOFA ini merupakan modifikasi dari SOFA. Sistem penilaian ini menggunakan tiga parameter yaitu laju pernapasan ≥ 22 kali/menit, tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg dan

perubahan status mental GCS < 5. Skor qSOFA dengan total komponen penilaian ≥ 2 mengarah pada adanya disfungsi organ. Skor qSOFA dianjurkan untuk memprediksi lama pasien dirawat baik di ICU atau non-ICU dan untuk identifikasi pada pasien dengan resiko tinggi terjadinya perburukan.⁴

Neutrofil lymphocyte ratio (NLR) memiliki potensi sebagai prediktor bakteremia pada pasien dengan infeksi yang didapat di masyarakat. NLR adalah perbandingan antara neutrophil absolut dengan limfosit absolut yang dapat dihitung dengan mudah dan didapatkan dengan cepat daripada pemeriksaan darah lengkap sebagai bagian dari laboratorium rutin dan pemeriksaan kultur darah sebagai *gold standard* penegakan diagnosis sepsis bakterial yang memakan beberapa hari.¹ NLR dapat digunakan sebagai skrining pasien sepsis karena memiliki sensitifitas dan akurasi yang lebih baik tetapi dikonfirmasi dengan kultur darah sebagai standar baku.⁷ Menurut K.Rajnish *dkk*, mendapatkan nilai NLR pada hari pertama pada kasus sepsis adalah $8,5 \pm 5,95$ dengan signifikan $P < 0,001$.⁸

Pneumonia adalah penyebab paling umum dari sepsis di banyak laporan kasus yang dilaporkan. Antara 40-50% pasien dengan sepsis menunjukkan sumber infeksi pernapasan.⁹ Pada penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2013, didapati sebesar 53 pasien (42%) yang mengalami sepsis akibat pneumonia. Dari angka tersebut ditemukan pasien meninggal 46 pasien (86,8%) dan pasien hidup 7 pasien (13,2%).¹⁰

Insiden community-acquired (CAP) di Amerika Serikat lebih dari 5 juta pertahun; 80% dari kasus baru ini dirawat sebagai pasien rawat jalan dengan angka kematian kurang dari 1%, dan 20% dirawat sebagai pasien rawat inap dengan angka

kematian 12% sampai 40%.¹¹ Prevalensi pneumoni pada tahun 2013 adalah 1,8% sedangkan berdasarkan data RISKESDAS tahun 2018 yaitu sekitar 2%. Menurut Profil Kesehatan Indonesia, pada tahun 2010 pneumonia termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit dengan angka kematian penyakit tertentu pada periode waktu tertentu dibagi jumlah kasus adalah 7,6% dan pada tahun 2015 menyebabkan 15% kematian balita yaitu sekitar 922.000 balita.¹²

Pneumonia adalah istilah umum sekelompok sindrom yang disebabkan oleh berbagai organisme yang mengakibatkan infeksi parenkim paru. Tinjauan luas telah menunjukkan bahwa satu penyebab pneumonia sering diidentifikasi pada kurang 10% pasien yang datang ke unit gawat darurat.¹³

Adanya hubungan disfungsi organ dengan lama rawat inap pada pasien sepsis dan semakin meningkatnya biaya di ruang ICU mengindikasikan perlunya memprediksi lama rawat inap pasien untuk memberikan informasi kepada pasien maupun keluarga pasien yang berhubungan dengan prognosis penyakit pasien.

METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik. Penelitian ini mulai dilakukan dengan mencari literatur sampai pengolahan data selama Juli 2021 sampai Januari 2022. Penelitian ini dilakukan di RSUD H. Amri Tambunan Deli Sedang. Dalam menentukan besar sampel dalam penelitian *cross-sectional* ini dengan menggunakan metode rumus komparatif kategori tidak berpasangan. Sampel yang menjadi subjek penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis sepsis akibat pneumonia berdasarkan qSOFA di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang pada tanggal 01 Januari 2019 sampai 31 Desember 2020,

HASIL

Tabel 1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Jumlah (n)	Persentase (%)
Laki-laki	24	54.5%
Perempuan	20	45.5%
Total	44	100%

Berdasarkan tabel 1, dari 44 responden, didapatkan responden berjenis kelamin laki laki yang terbanyak yaitu sebanyak 24 orang (54.5%) dan perempuan sebanyak 20 orang (45.5%).

Tabel 2 Karakteristik Demografi Responden Penelitian Berdasarkan Umur

Umur	Jumlah (n)	Persentase (%)
18-29 tahun	5	11.36%
30-39 tahun	9	20.45%
40-49 tahun	13	29.54%
50-59 tahun	17	38.65%
Total	44	100%

Berdasarkan tabel 2, kelompok usia terbanyak dijumpai berusia 50-59 tahun sebanyak 17 orang (38.65%), kemudian berusia 40-49 tahun sebanyak 13 orang (29.54%), 30-39 tahun sebanyak 9 orang (20.45%), dan 19-29 tahun sebanyak 5 orang (11.36%).

Tabel 3 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Lama Rawatan

Lama Rawat Inap	Jumlah	Persentase (%)
≥ 4	29	65.9
< 4	15	34.1
Total	44	100.0

Pada tabel 3 menunjukkan dari 44 sampel, paling banyak dijumpai dengan lama rawat inap ≥ 4 hari sejumlah 29 orang (65.9%) dan lama rawat inap < 4 hari sebanyak 15 orang (34.1%).

Tabel 4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan qSOFA

Skor qSOFA	Frekuensi	Persentase
2	18	40.9%
3	26	59.1%
Total	44	100.0

Berdasarkan tabel 4, didapatkan yang paling banyak dengan skor qSOFA 3 dengan frekuensi 26 orang (59.1%), diikuti oleh skor qSOFA 2 dengan frekuensi 18 orang (40.9%).

Tabel 5 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Neutrofil-Limfosit Rasio

Kategori	Jumlah (n)	Persentase (%)
<i>Physiologic stress</i> (≥ 3)	29	65.9%
Normal (< 3)	15	34.1%
Total	44	100%

Berdasarkan tabel 5 didapatkan kategori NLR paling banyak dijumpai dengan *physiologic stress* dimana NLR didapatkan ≥ 3 sejumlah 29 orang (65.9%), dan normal dengan NLR < 3 sebanyak 15 orang (34.1%).

Dalam analisa data, untuk uji hipotesis komparatif tidak berpasangan dengan skala ukur kategorik-numerik seperti variabel NLR dan lama rawatan, maka menggunakan uji *Chi-Square* table 2x2 dengan syarat nilai expected tidak boleh kurang dari 5. Apabila data tidak memenuhi syarat, maka menggunakan uji *Fisher's Exact*. Tingkat kemaknaan yang dipakai adalah $\alpha = 0,05$. Nilai p ditemukan sebesar 0.0051. Variabel akan dikatakan

berhubungan secara signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Hal ini bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada

pasien sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di RSUD. Drs. H. Amri Tambunan.

Tabel 6 Hubungan antara NLR dengan Lama Rawatan

		Lama rawat inap		Total	P Value
		≥ 4	< 4		
NLR	Physiologic stress	21	2	23	0.0051
	Normal	8	13	21	
Total		29	15	44	

Pada tabel 6, tampak bahwa pada kategori NLR dengan *physiologic stress* dijumpai berjumlah 21 orang dengan lama rawatan ≥ 4 hari, dengan kategori NLR normal sebanyak 13 orang dengan lama rawatan < 4 hari. Dijumpai nilai p sebesar 0.0051 ($p < 0.05$) yang bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil-limfosit rasio dengan lama rawat inap pada sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

PEMBAHASAN

Terkait jenis kelamin, proporsi jenis kelamin pada penelitian ini yang didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih dominan dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan. Pada penelitian lain juga didapatkan hasil yang sama yakni pada penelitian yang dilakukan oleh Kaunang dkk pada tahun 2016 didapatkan proporsi laki-laki sebesar 55,7% dan dikatakan bahwa jenis kelamin laki-laki menjadi faktor risiko terhadap sepsis.³⁹ Penelitian Syahwa dkk juga mendapatkan proporsi laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan kasus pneumonia namun tidak didapatkan adanya hubungan signifikan jenis kelamin pada pasien pneumonia yang dilihat dari lama rawat.⁴⁰ Hal ini pada laki-laki sistem

pertahanan tubuh mengalami penurunan yang disebabkan oleh faktor degeneratif, pola hidup dan penyakit. Jenis kelamin laki-laki cenderung terjadi infeksi pada organ paru-paru yang dikarenakan faktor risiko seperti perilaku merokok yang akhirnya dapat menyebabkan sepsis.

Distribusi frekuensi sepsis akibat pneumonia berdasarkan kelompok usia didominasi oleh pasien berumur 50-59 tahun dengan persentase 38.65%. Hasil ini sejalan dengan penelitian Juneja *et al.*, 2019 yang menemukan bahwa insidensi dan prevalensi sepsis menjadi lebih tinggi seiring bertambahnya usia dikarenakan system imun tubuh mengalami degradasi seiring bertambahnya usia.⁴² Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kaunang dkk pada tahun 2016 menyatakan bahwa karakteristik pasien pneumonia pada usia terbanyak adalah rentang usia 50-59 tahun, dimana proporsinya hingga 68,4% dari total 158 pasien.⁴³ Penelitian yang dilakukan Monita dkk dan Katleya dkk pada tahun 2015 menyatakan kasus pneumonia pada 50-59 tahun. Namun, faktor usia tidak didapatkan memiliki hubungan yang signifikan pada luaran kasus pneumonia yang dilihat dari lama rawat.⁴⁴ Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian Wasita tahun 2019 yang menemukan bahwa didapatkan

usia terbanyak pasien pneumonia berada pada rentang 1 bulan hingga 1 tahun, diikuti rentang usia lebih dari 1 tahun.³⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Raden Atika F, mendapatkan pasien sepsis dengan skor qSOFA 3 terbanyak, yang diikuti dengan skor qSOFA 2.⁴⁶ Hal ini sejalan dengan penelitian saya yang juga mendapatkan 26 orang (59.1%), diikuti oleh skor qSOFA 2 dengan frekuensi 18 orang (40.9%).

Dalam penelitian ini, didapati kategori NLR paling banyak dijumpai dengan physiologic stress dimana NLR didapatkan ≥ 3 jumlah 29 orang (65.9%), dan normal dengan NLR < 3 sebanyak 15 orang (34.1%). Dalam penelitian ini, tingkat NLR ditemukan meningkat secara signifikan. Peran NLR dipelajari pada sepsis oleh Jilma et al., dan mereka menemukan tingkat jumlah neutrofil yang terus-menerus tinggi pada pasien sepsis dan mereka menyimpulkan bahwa limfositopenia persisten dikaitkan dengan hasil yang buruk pada sepsis. de Jager dkk. mengamati NLR sebagai prediktor keparahan dan hasil yang lebih baik pada bakteremia.³⁹ Zahorec menemukan NLR mudah diukur dan memiliki korelasi yang lebih baik dengan keparahan sepsis dan lama rawat inap dibandingkan neutrofilia, limfositopenia, dan keparahan perjalanan klinis

Wasita tahun 2019 menemukan nilai $p=0,028$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai NLR yang signifikan pada lama rawat sampel. Pada 40 sampel penelitian memiliki nilai NLR pada pasien yang dirawat ≥ 4 hari didapatkan lebih tinggi dibandingkan dengan sampel yang dirawat < 4 hari.

Pada penelitian ini NLR dengan *physiologic stress* ditemukan 21 orang dengan lama rawatan ≥ 4 hari dengan kategori NLR normal sebanyak 13 orang

dengan lama rawatan < 4 hari. Menurut Duggal et al juga menyarankan bahwa peningkatan NLR adalah biomarker untuk peningkatan lama rawat inap pada pasien ICU. Oleh karena itu, masuk akal untuk menarik kesimpulan bahwa NLR yang tinggi menunjukkan peningkatan lama rawat inap yang tinggi. Dijumpai nilai p sebesar 0,0051 ($p < 0,05$) yang bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan lama rawat inap pada sepsis akibat pneumonia pada tahun 2019-2020 di ICU RSUD DRS. H. Amri Tambunan Deli Serdang.

Shang dkk. menunjukkan dalam analisis retrospektif mereka bahwa NLR efektif dalam menentukan tingkat keparahan penyakit. Dalam studi lain, korelasi antara nilai hematologi pasien dan lama tinggal di rumah sakit diperiksa. Pada pasien yang parah, penurunan jumlah limfosit dan peningkatan NLR yang signifikan terdeteksi. Mereka juga menemukan korelasi positif dengan NLR ketika mereka memeriksa lama tinggal di rumah sakit. Akibatnya, mereka menyatakan bahwa mereka dapat menggunakan NLR untuk memprediksi prognosis pasien.⁴⁷

Studi Adda'i MF dkk menemukan adanya limfopenia dan neutrofilia persisten pada pasien trauma dan pasien yang memenuhi kriteria untuk sindrom respons inflamasi sistemik. Bukti berkembang bahwa neutrofil adalah komponen seluler kunci dari pertahanan inang dalam sistem kekebalan bawaan terhadap cedera infeksi, sementara limfosit dianggap sebagai garis seluler utama dari sistem kekebalan adaptif. Limfosit memainkan peran kunci dalam regulasi respons inflamasi, dan kehilangannya karena apoptosis yang diinduksi sepsis terus menerus dapat menyebabkan penekanan sistem kekebalan dan peradangan yang tidak sembuh.

Sepsis adalah sindrom klinis disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon host terhadap infeksi, yang berpotensi meningkatkan angka kematian (> 40%). Menurut patofisiologi, beberapa gangguan berkembang selama proses sindrom septik dan ini dievaluasi melalui penilaian berbagai biomarker. Menurut kriteria definisi, sepsis ditandai dengan kelainan jumlah darah putih, ini mungkin menurun (< 4.000/ μ L) atau meningkat (> 12.000/ μ L) atau adanya lebih dari 10% sel darah putih imatur yang diidentifikasi pada sampel darah tepi.

Rasio neutrofil-ke-limfosit (NLR) adalah biomarker yang mudah diakses berdasarkan perhitungan jumlah sel darah putih. Rasio ini telah digunakan sebelumnya sebagai penanda untuk penilaian pasien yang menderita beberapa kondisi klinis. Namun, ada perdebatan mengenai kegunaan NLR dalam kaitannya dengan prognosis klinis pada sepsis karena data yang bertentangan telah dipublikasikan sampai sekarang. Hasil dari studi Saliccioli et al. menunjukkan bahwa setelah menilai 5.056 pasien sakit kritis dalam subkelompok pasien sepsis, tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara NLR dan lama rawat inap.⁵⁰

Dengan adanya infeksi yang mendasarinya, respons pejamu umumnya ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit. Namun, NLR bukanlah penanda sensitif dalam diagnosis sepsis. Peningkatan kadar NLR juga telah dikaitkan dengan trauma, pembedahan, pankreatitis, gangguan jantung dan rematik, tetapi ada referensi dalam bibliografi terbaru yang mengusulkan penggunaan NLR pada sepsis. Sebuah observasional, studi kohort oleh Liu et al. diterbitkan pada tahun 2016, setelah menilai 333 orang dewasa dengan sepsis, menyimpulkan bahwa peningkatan kadar NLR secara independen terkait dengan

prognosis klinis yang tidak menguntungkan. Hasil dari studi oleh Hwang pada tahun 2017, setelah menilai 1395 pasien dengan sepsis, mengungkapkan bahwa NLR awal yang diukur saat masuk UGD secara independen terkait dengan lama rawat inap. Selain itu, perubahan NLR dapat digunakan sebagai penanda prognostik yang bermakna.⁵¹

Karena jumlah pasien sakit kritis yang dirawat di unit gawat darurat meningkat setiap hari di seluruh dunia, intervensi dan pengobatan harus dilakukan tepat waktu untuk mengurangi angka kematian. Untuk alasan itu, alat yang lebih mudah diakses diperlukan untuk mengevaluasi pasien dengan sepsis. Sebanyak 373 pasien sakit kritis dinilai dalam sebuah penelitian oleh Akilli et al., yang bertujuan untuk mengevaluasi efek prediksi NLR terhadap kematian. Penulis menyimpulkan bahwa NLR dapat memberikan arahan kepada dokter gawat darurat untuk intervensi, terutama dalam beberapa jam setelah masuk, pada kelompok pasien yang sakit kritis. Dalam penelitian ini, kami mengevaluasi NLR saat masuk pada pasien dengan dugaan CAP.⁵²

KESIMPULAN

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil limfosit rasio dengan lama rawat inap pada pasien sepsis akibat pneumonia di RSUD. Hj. Amri Tambunan pada tahun 2019-2020, dengan menunjukkan nilai p sebesar 0,0051 ($p < 0.05$).
2. Berdasarkan hasil analisis diperoleh karakteristik demografi sampel responden berjenis kelamin laki-laki yang terbanyak yaitu 24 orang (54.5%) dan kelompok usia terbanyak dijumpai pada usia 0-5 tahun sebanyak 21 orang (47.7%).

3. Pada katagori NLR yang paling banyak dijumpai dengan physiologic stress dimana NLR didapatkan ≥ 3 sejumlah 29 orang (65.9%), dan kategori lama rawat inap lama rawatan diatas 4 hari.

REFERENSI

- Syafii, S Aprianti H. Clinical Pathology and Medical Laboratory. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2017;23(3):1-6. doi:10.24293/ijcpml.v18i2.1003
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Vol 45.; 2017. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
- UE Aufa, Efrida SZ. Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment Pada Pasien Sepsis Di Intensive. *J Kesehat Andalas*. 2020;9(Supplement 1):16-21.
- Putra I. Laporan Kasus: Pendekatan Sepsis dengan Skor SOFA. *Cdk-267*. 2018;45(8):607.
- Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: Comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):626-636. doi:10.1093/bja/aex234
- Martins EC, Da Fe Silveira L, Viegas K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):63-70. doi:10.5935/0103-507X.20190010
- Sudiartha IPG, Wiargitha IK, Mahadewa TGB. Perbedaan nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) terhadap pemeriksaan kultur darah dalam mendiagnosis sepsis pada pasien peritonitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1):165. doi:10.15562/ism.v11i1.571
- Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(5):505-514. doi:10.1080/14737159.2021.1915773
- Sba S, Sharma S. Bacterial Pneumonia Pathophysiology Histopathology. *StatPearls*. Published online 2021.
- Rahmawati F. Angka Kejadian Pneumonia Pada Pasien Sepsis Di. *Med Muda UNDIP Semarang*. 2014;3(1). http://eprints.undip.ac.id/44629/1/FID_A_AMALINA_22010110120027_BA_BOKTI.pdf
- Ceccato A, Torres A. Sepsis and community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp*. 2018;2:7-7. doi:10.21037/arh.2018.06.01
- Indonesian Society Of Respiriology. Press Release “ Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (Pdpi) Outbreak Pneumonia Di Tiongkok. *Ikat Dr Indones*. 2020;(19):19-22.
- Jain V, Bhardwaj A. Pneumonia, Pathology. *StatPearls*. Published online 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252372>
- Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*.

- 2019;7:205031211983504.
doi:10.1177/2050312119835043
15. López-Izquierdo R, Del Brio-Ibañez P, Martín-Rodríguez F, et al. Role of qsofa and sofa scoring systems for predicting in-hospital risk of deterioration in the emergency department. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):1-11. doi:10.3390/ijerph17228367
 16. Xia Y, Zou LQ, Li D, et al. The ability of an improved qSOFA score to predict acute sepsis severity and prognosis among adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):e18942. doi:10.1097/MD.00000000000018942
 17. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: A cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17(1):1-6. doi:10.1186/1757-7241-17-67
 18. Purwanto DS, Astrawinata DAW. Mekanisme Kompleks Sepsis dan Syok Septik. *J Biomedik*. 2018;10(3):143. doi:10.35790/jbm.10.3.2018.21979
 19. Anestesiologi Indonesia J. Terakreditasi DIKTI dengan masa berlaku 3 Juli 2014-2 Juli 2019 Dasar SK Menteri Pendidikan dan Kebudayaan RI Nomor. 2018;X(1):62-73.
 20. Sepsis. *World Heal Organ*. 2020;(26 August).
 21. Hedi B, Fitri EY, Sakit R, et al. FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME Abstrak PENDAHULUAN Salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan Angka kematian pasien sepsis di ICU masih cukup tinggi yaitu persen. *file:///C:/Users/Acer/Downloads/8-Article%20Text-8-1-10-20180316(1).pdf*. 2017;4(2355):1-13.
 22. Biron BM, Ayala A, Lomas-neira JL. Beepyboop1. 2015;10:7-17. doi:10.4137/BMLS29519.TYPE
 23. WHO. Pneumonia. *World Heal Organ*. 2019;Pneumonia.
 24. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol*. 2020;11(August):1722. doi:10.3389/fimmu.2020.01722
 25. Pahal P, Sharma S. Typical bacterial pneumonia. *StatPearls*. Published online 2018:1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485000>
 26. Htun TP, Sun Y, Chua HL, Pang J. Clinical features for diagnosis of pneumonia among adults in primary care setting: A systematic and meta-review. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-10. doi:10.1038/s41598-019-44145-y
 27. Garg M, Prabhakar N, Gulati A, Agarwal R, Dhooria S. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 1: Bacterial and viral. *Polish J Radiol*. 2019;84:e205-e213. doi:10.5114/pjr.2019.85812
 28. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi S, Sung H, Do K. Radiographic and CT Features of. *RadioGraphics*. 2018;38(3):719-739. radiographics.rsna.org
 29. Gibson ECM, D M. Pneumonia laboratory findings. *WikiDoc*. Published online 2018.
 30. Huang WY, Lee MS, Lin LM, Liu YC. Diagnostic performance of the Sputum Gram Stain in predicting sputum culture results for critically ill

- pediatric patients with pneumonia. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(4):420-425.
doi:10.1016/j.pedneo.2020.03.014
31. Del Rio-Pertuz G, Gutiérrez JF, Triana AJ, et al. Usefulness of sputum gram stain for etiologic diagnosis in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-12. doi:10.1186/s12879-019-4048-6
 32. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van Der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1764-1778. doi:10.1183/13993003.01144-2016
 33. Andrews J, Nadjm B, Gant V, Shetty N. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;9(3). doi:10.1097/00063198-200305000-00004
 34. Nicholson LB. The immune system. 2016;0(October):275-301. doi:10.1042/EBC20160017
 35. Orakpoghenor O, Avazi DO, Markus T, Olaolu O. Lymphocytes : A Brief Review -. 2019;(June).
 36. Saputra IMY, Gustawan W, Utama MD, Arhana B. Rasio Neutrofil dan Limfosit (NLCR) Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Infeksi Bakteri di Ruang Rawat Anak RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatr*. 2019;20(6):354. doi:10.14238/sp20.6.2019.354-9
 37. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2022;10(1):1-9. doi:10.3390/biomedicines10010075
 38. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, Hoppe UC, Lichtenauer M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in sepsis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-10. doi:10.1038/s41598-021-97678-6
 39. Zhou YQ, Feng DY, Li WJ, Yang HL, Wang ZN, Zhang TT, et al. Lower neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts high risk of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infection in patients with hospital-acquired pneumonia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:1863–9.
 40. Lee H, Kim I, Kang BH, Um SJ. Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. 2021 Apr 1;16(4 April).
 41. Tekinalp A. The Association Between Lymphocyte/Neutrophil Ratio and Clinical Course in Intensive Care Patients. *Eurasian Journal of Medical Investigation*. 2018;
 42. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020 May 20;18(1).
 43. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, Hoppe UC, Lichtenauer M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in myocarditis. *Scientific Reports*. 2021 Dec 1;11(1).
 44. Abdelaleem NA, Makhlof HA, Nagiub EM, Bayoumi HA. Prognostic biomarkers in predicting mortality in respiratory patients with ventilator-associated pneumonia. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2021 Dec;15(1).

45. Adda'i MF, Haposan JH, Kusumawardani HT, Haruni AKT. The prognostic role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) on sepsis and related mortality. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Dec;101:276.
46. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016.
46. Pantzaris N-D, Platanaki C, Pierrako C, Karamouzos V, Velissaris D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio relation to sepsis severity scores and inflammatory biomarkers in patients with community-acquired pneumonia: A case series. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2018 Mar 28;6(1):43–6.
47. Spoto S, Lupoi DM, Valeriani E, Fogolari M, Locorriere L, Beretta Anguissola G, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in septic patients outside the intensive care unit. *Medicina (Lithuania)*. 2021 Aug 1;57(8).
48. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021 Sep 1;93(9):5555–9.
49. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N, et al. Diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early and late phase of sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2018 Sep 1;22(9):660–3.
50. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Renal Failure*. 2015 Mar 1;37(2):225–9.
51. ben Ayed H, Koubaa M, Marrakchi C, Rekik K, ben Jemaa T, ben Jemaa M, et al. Could neutrophil to lymphocyte ratio be a prognostic predictor of relapse in patients with extra-pulmonary tuberculosis? *Electronic Journal of General Medicine*. 2018;15(4).
52. Kaeley N, Mahala P, Walia R, Subramanyam V, Choudhary S, Shankar T. Association of haematological biomarkers with severity of COVID-19 pneumonia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(9):3325.
53. Kalyon S, Gültop F, Şimşek F, Adaş M. Relationships of the neutrophil-lymphocyte and CRP-albumin ratios with the duration of hospitalization and fatality in geriatric patients with COVID-19. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(9).
54. Wu X, Su Z, Li Y, Wang H, Liu Q, Yan F. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Predictor of Mortality in ICU Patients: An Analysis of MIMIC-III Database. 2020; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-88295/v1>
55. Kaswari R, Wangaya R, Serisana Wasita K, Setiawan A, Wayan I, Suryawan B, et al. Perbedaan rasio neutrofil-limfosit terhadap lama rawat anak dengan pneumonia di. Published by DiscoverSys | Intisari Sains Medis [Internet].

- 2019;10(3):851–7. Available from:
<http://isainsmedis.id/>
56. Isbaniah F, Juliani T, Damayanti T, Yenita D, Yunus F, Antariksa B, et al. The Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), and D-Dimer in Predicting the Outcome of Confirmed COVID-19 patients. Vol. 41, J Respir Indo. 2021.

