

**KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN FRAKSI  
EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI RSUD  
DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

**(Skripsi)**

**Oleh:**

**MUHAMMAD AINUL YAQIN**

**2118011067**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

**KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN FRAKSI  
EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI RSUD  
DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

**Oleh**

**MUHAMMAD AINUL YAQIN  
2118011067**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**



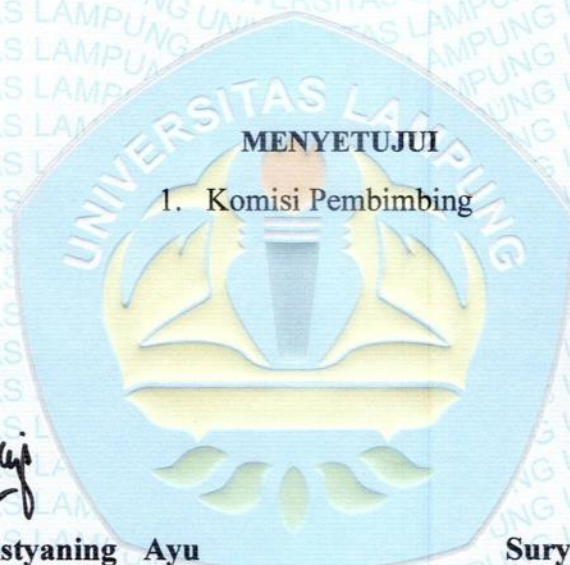
Judul Skripsi : **KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN FRAKSI EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023**

Nama Mahasiswa : **Muhammad Ainul Yaqin**

Nomor Pokok Mahasiswa : 2118011067

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



**dr. Putu Ristyning Ayu**  
**Sangging, M.Kes., Sp.PK,**  
**Subsp.HK(K)**  
NIP. 231401760222201

**Suryani Agustina Daulay,**  
**S.Tr.Keb., M.K.M.**  
NIP. 199408252023212037



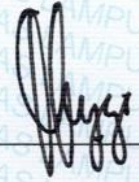
**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001



**LEMBAR PENGESAHAN**

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, S.Ked.,  
M.Kes., Sp.PK, Subsp.HK(K)**



Sekretaris : **Suryani Agustina Daulay, S.Tr.Keb., M.K.M.**

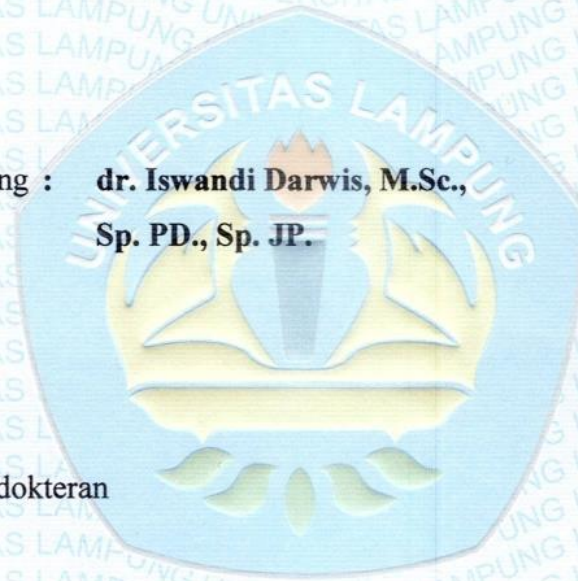


Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Iswandi Darwis, M.Sc.,  
Sp. PD., Sp. JP.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **19 Desember 2024**



## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini, saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Gagal Jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2023”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya,

Bandar Lampung, 21 Desember 2024



Muhammad Ainul Yaqin

## SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi penulis dengan judul **“KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN FRAKSI EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023”** ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak dukungan, bimbingan, saran dan doa dari berbagai pihak. Penulis ingin menyampaikan penghargaan serta rasa terimakasih kepada pihak-pihak berikut:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IP.M, selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging., S.Ked., Sp.PK, Subsp.HK(K), selaku pembimbing pertama atas kesediaan dalam meluangkan waktu, kebaikan dan kesabaran dalam memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, saran serta arahan selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran dan dalam proses penyelesaian skripsi.
4. Ibu Suryani Agustina Daulay, S.Tr.Keb., M.K.M. selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terima kasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. dr. Iswandi Darwis, M.Sc., Sp.PD., Sp.JP., selaku pembahas atas kesediaan dalam meluangkan waktu serta memberikan banyak masukan, kritik, saran dan arahan dalam proses penyelesaian skripsi ini.

6. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed, selaku pembimbing akademik yang senantiasa memotivasi dan memberikan arahan selama proses pendidikan di Fakultas Kedokteran.
7. Seluruh dosen dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, tenaga, waktu dan bantuan yang diberikan selama memberikan ilmu proses pendidikan di Fakultas Kedokteran.
8. Seluruh jajaran staf di bagian Diklat dan Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah sabar membimbing dan memberikan arahan selama proses penelitian.
9. Kedua orang tua penulis, Abah dan Mamah, atas semua doa dan semangat serta kesabaran yang selalu diberikan kepada penulis sehingga penulis dapat menghadapi segala proses penyusunan skripsi ini.
10. Teman-teman Keluarga Joss: Farel, Fathan, Aghniya, Dea, Fransiska, Irma, Marcella, Meilani, Najwa, Shervia, Valen, yang selalu menemani, memberikan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membantu memberikan saran, dukungan, dan kebahagiaan kepada penulis selama masa pembelajaran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
11. Rekan-rekan Asisten Dosen Anatomi, Amel, Marcella, Ifa, Andika, Aris, Fathir, Hafidz, yang telah bertumbuh bersama dan memberikan saran, dukungan, dan kebahagiaan kepada penulis selama masa pembelajaran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
12. Saudari Marcella Andinatania, partner saya yang selalu dapat saya andalkan dalam berbagai hal, baik dalam lingkup professional maupun yang di luarnya. Terima kasih telah berjuang bersama dalam meraih berbagai pencapaian di masa preklinik dan berbagai pencapaian cemerlang di masa mendatang. Keyakinannya terhadap saya telah menjadi kekuatan bagi saya untuk tetap fokus dan konsisten.
13. Rekan-rekan seperjuangan Kos Gerbang 2 Mei, Haidar, Dafa, Raka, Galih, Fathan dan teman-teman lainnya yang selalu memberikan dukungan doa dan semangat kepada penulis selama menghadapi segala proses penyusunan skripsi ini.

14. Keluarga CIMSA FK Unila (OTENTIK): Haidar, Nabila, Disti, Ida, Byan, Arlin, Dafa, Fania, Farel, Irma, Raihan, Nasya, Salma, dan Syifa dengan segala lika-liku organisasi dan perjuangan yang membentuk cerita selama beberapa tahun ini, serta memberikan ruang berkembang yang seluas-luasnya bagi saya pribadi dan bagi organisasi.
15. Keluarga DPA T12ICEPS, Yunda Melisa, Afsa, Mona, Ana, Christ, Fery, Fivi, Lita, Kinay, Rere, Adel, dan Wening yang telah memberikan kesempatan lebih untuk mengenal lebih dekat dan memberikan warna yang lebih beragam selama studi di FK Unila.
16. Seluruh tenaga pendidik, dosen FK Unila, dengan segala ilmu akademis dan non akademis yang telah diberikan untuk menambah wawasan, pengalaman, serta prinsip untuk menjadi seorang dokter.
17. Kepada teman-teman PU21N PI21MIDIN, terima kasih banyak atas semua bantuan, dukungan, canda tawa, dan telah menjadi teman seperjuangan dimasa perkuliahan.
18. Seluruh pihak yang turut membantu pembuatan skripsi yang tidak dapat disebutkan semuanya.

Penulis memahami bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Untuk itu, diharapkan kritik dan saran akan selalu ada untuk membangun perbaikan ke depannya. Sedikit harapan, semoga skripsi yang sederhana ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Bandar Lampung, 18 Desember 2024

Penulis,

Muhammad Ainul Yaqin

NPM. 2118011067



## RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir pada tanggal 01 Oktober 2002 sebagai anak keempat dari lima bersaudara. Penulis tumbuh besar di Demak, sebuah kabupaten kecil di Jawa Tengah. Penulis menempuh studi akademis di Demak hingga SMP dan menamatkan masa SMA di Kota Kudus. Penulis melanjutkan studi sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2021 setelah sempat satu tahun menempuh studi di institusi lain.

Selama menempuh studi, penulis aktif di berbagai kesempatan akademis dan nonakademis. Selama studi, penulis aktif berpartisipasi sebagai asisten dosen Anatomi selama dua periode, dalam jangka waktu tahun 2022-2024. Penulis juga aktif dalam kegiatan akademis lain, seperti *medalist* pada olimpiade bidang kardiorespirasi, *finalist* pada lomba Anatomi nasional, konferensi ilmiah, dan menjadi tutor sebaya. Selain itu, penulis juga berkesempatan untuk aktif di organisasi. Penulis sempat menjadi salah satu *Executive Board* CIMSA FK Unila tahun 2022/2023 dan menjadi *Supervising Council* CIMSA FK Unila tahun 2023/2024. Penulis juga aktif sebagai *trainer* SCORA bersertifikasi nasional di CIMSA Indonesia. Di samping itu, penulis juga merupakan anggota dari Departemen Akademik di Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina.

## ABSTRACT

### **CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION OF HEART FAILURE PATIENTS AT DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE HOSPITAL IN 2023.**

by

**Muhammad Ainul Yaqin**

**Background:** Heart failure is one of the diseases that often infects the elderly and is associated with chronic inflammation. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is one of the easy and rapid markers of inflammation in various conditions, especially cardiovascular disease. The purpose of this study was to determine the relationship between the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and left ventricular ejection fraction in heart failure patients.

**Method:** This study is an analytical observational study with a cross-sectional design. Data were taken using a purposive sampling technique. The data used were secondary data of 88 medical records that qualified the inclusion and exclusion criteria. This study used the Spearman Rank analysis test. Medical record data were taken at the medical record installation of Dr. H. Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province throughout 2023.

**Result:** A sig. (2-tailed) of 0.006 ( $<0.05$ ) was obtained between the neutrophil lymphocyte ratio and left ventricular ejection fraction with a correlation coefficient of -0.290. Based on the ROC analysis, the best NLR cut-off point as a predictor of left ventricular ejection fraction was 2.67 with a sensitivity of 70.7% and a specificity of 70%. These results indicate a significant relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and left ventricular ejection fraction.

**Conclusion:** There is a significant relationship between the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and left ventricular ejection fraction in heart failure patients at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province in 2023.

**Keywords:** heart failure, left ventricular ejection fraction, neutrophil lymphocyte ratio



## ABSTRAK

### KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN FRAKSI EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023

Oleh

**Muhammad Ainul Yaqin**

**Latar Belakang:** Gagal jantung adalah salah satu penyakit yang sering menjangkit usia lanjut dan berkaitan dengan peradangan kronis. Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah salah satu penanda inflamasi yang mudah dan cepat pada berbagai kondisi, khususnya penyakit kardiovaskular. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Data diambil dengan teknik *purposive sampling*. Data yang digunakan adalah data sekunder sejumlah 88 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini menggunakan uji analisis *Spearman Rank*. Data rekam medis diambil di instalasi rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung sepanjang tahun 2023.

**Hasil:** Hasil statistik penelitian ini adalah didapatkan *sig. (2-tailed)* sebesar 0,006 ( $<0,05$ ) antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan koefisien korelasi -0,290. Berdasarkan analisis ROC, didapatkan *cut-off point* RNL terbaik sebagai prediktor fraksi ejeksi ventrikel kiri adalah 2,67 dengan sensitivitas 70,7% dan spesifisitas 70%. Hasil ini menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri.

**Simpulan:** Terdapat korelasi yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

**Kata kunci:** fraksi ejeksi ventrikel kiri, gagal jantung, rasio neutrofil limfosit

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>ii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>BAB I: PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
<b>BAB II: TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1. Gagal Jantung.....	6
2.2. Etiologi Gagal Jantung.....	7
2.3. Klasifikasi Gagal Jantung .....	9
2.3.1. Klasifikasi Berdasarkan Kelas Fungsional New York Heart Association (NYHA) .....	9
2.3.2. Klasifikasi Berdasarkan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri .....	9
2.3.3. Klasifikasi Berdasarkan Tahapan Gagal Jantung ACCF/AHA .....	10
2.4. Manifestasi Klinis Gagal Jantung .....	11
2.5. Patofisiologi Gagal Jantung .....	12
2.6. Diagnosis Gagal Jantung.....	14
2.7. Tatalaksana Gagal Jantung.....	19
2.7.1. Tatalaksana Farmakologis .....	19
2.7.2. Tatalaksana Non-Farmakologis .....	22



2.8. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL).....	22
2.8.1. Neutrofil Absolut.....	22
2.8.2. Limfosit Absolut.....	24
2.8.3. Definisi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) .....	25
2.8.4. Hitung Rasio Neutrofil Limfosit (RNL).....	26
2.8.5. Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Gagal Jantung .....	27
2.9. Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri .....	28
2.9.1. Definisi Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri.....	28
2.9.2. Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Gagal Jantung.....	29
2.10. Kerangka Teori.....	31
2.11. Kerangka Konsep .....	32
2.12. Hipotesis Penelitian.....	32
2.12.1. Hipotesis Null (H <sub>0</sub> ) .....	32
2.12.2. Hipotesis Kerja (H <sub>1</sub> ).....	32
<b>BAB III: METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>33</b>
3.1. Desain Penelitian.....	33
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	33
3.2.1. Waktu Penelitian.....	33
3.2.2. Tempat Penelitian .....	33
3.3. Populasi dan Sampel .....	33
3.3.1. Populasi .....	33
3.3.2. Sampel .....	34
3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel .....	35
3.4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....	35
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	35
3.4.2. Kriteria Eksklusi .....	36
3.5. Identifikasi Variabel Penelitian.....	36
3.5.1. Variabel Independen.....	36
3.5.2. Variabel Dependen .....	36
3.6. Definisi Operasional.....	37
3.7. Teknik Pengambilan Data.....	37
3.7.1. Alur Penelitian.....	38
3.8. Pengolahan dan Analisis Data.....	38
3.8.1. Pengolahan.....	38

3.8.2. Analisis Data.....	39
3.9. Etika Penelitian .....	40
<b>BAB IV: HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
4.1. Gambaran Umum Penelitian .....	41
4.2. Hasil Penelitian .....	42
4.2.1. Karakteristik Dasar Sampel Penelitian .....	42
4.2.2. Analisis Univariat .....	42
4.2.3. Analisis Bivariat .....	45
4.3. Pembahasan.....	49
4.3.1. Karakteristik Dasar Sampel Penelitian .....	49
4.3.2. Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Fraksi Ejeksi Ventrikel kiri pada Pasien Gagal Jantung.....	52
4.4. Keterbatasan Penelitian.....	57
<b>BAB V: KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>59</b>
5.1. Kesimpulan dan Saran.....	59
5.2. Saran Penelitian.....	59
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>67</b>



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan NYHA .....	9
2. Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri .....	9
3. Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan ACCF/AHA.....	10
4. Manifestasi Klinis Gagal Jantung .....	12
5. Nilai Batas Atas Peptida Natriuretik untuk Gagal Jantung.....	17
6. Kondisi yang Menyebabkan Kenaikan Peptida Natriuretik.....	18
7. Dosis Obat Golongan ACE-inhibitor .....	20
8. Dosis Obat Golongan ARB.....	21
9. Dosis Obat Golongan Beta-Blocker.....	21
10. Definisi Operasional .....	37
11. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin .....	42
12. Analisis Univariat Hitung Neutrofil Absolut.....	43
13. Analisis Univariat Hitung Limfosit Absolut.....	43
14. Analisis Univariat Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) .....	44
15. Analisis Univariat Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri.....	45
16. Hasil Uji Spearman Rank.....	46
17. Hasil Uji <i>Crosstabs</i> .....	48

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Patofisiologi Gagal Jantung .....	13
2. Algoritma Penegakan Diagnosis Gagal Jantung .....	15
3. Gambaran X-ray pada Pasien Gagal Jantung .....	16
4. Gambaran Ekokardiogram .....	19
5. Gambaran Neutrofil dalam Preparat Apusan Darah .....	23
6. Gambaran Limfosit dalam Preparat Apusan Darah .....	24
7. Interpretasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) .....	27
8. Kerangka Teori .....	31
9. Kerangka Konsep .....	32
10. Alur Penelitian .....	38
11. Kurva ROC .....	47
12. Kurva Sensitivitas-Spesifisitas .....	48

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Gagal jantung dikatakan sebagai *emerging epidemic*. Jumlah kasus pasien gagal jantung terus meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah populasi, terutama populasi lanjut usia (Groenewegen *et al.*, 2020). Pada tahun 2017, gagal jantung dianggap sebagai pandemi global karena setidaknya terdapat lebih dari 64 juta penderita. Prevalensi gagal jantung tersebut diprediksi akan terus meningkat karena fasilitas pengobatan yang lebih baik dan angka harapan hidup yang panjang (Savarese *et al.*, 2022).

Secara global, insidensi gagal jantung berkisar antara 1-9 kasus dalam 1000 populasi dalam satu tahun. Di Eropa, insidensi pada populasi dewasa kurang lebih 5 kejadian dalam 1000 populasi per tahun dan sekitar 3 kejadian per 1000 populasi per tahun pada populasi umum (European Society of Cardiology, 2023). Pada tahun 2017, prevalensi tertinggi ditemukan di Eropa Tengah, Afrika Utara, dan Timur Tengah dengan kisaran 1133 hingga 1196 penderita dalam 100.000 populasi (Savarese *et al.*, 2022).

Di Indonesia sendiri, angka prevalensi gagal jantung mencapai 5 persen (Savarese *et al.*, 2022). Menurut Riskesdas tahun 2013, prevalensi gagal jantung di Kota Bandar Lampung adalah sebesar 0,1% dengan prevalensi secara umum di Provinsi Lampung juga 0,1% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Di samping itu, terdapat prevalensi berdasarkan kelompok umur. Prevalensi gagal jantung pada populasi dengan usia < 55 tahun antara 0,7-1,3 persen sedangkan pada kelompok usia  $\geq$  65 tahun berkisar antara 4,7-13,3 persen (European Society of Cardiology, 2023).



Prognosis gagal jantung telah mengalami perbaikan seiring waktu, akan tetapi angka mortalitasnya tetaplah tinggi. Angka mortalitas 1 tahun untuk pasien dengan gagal jantung akut mencapai 23,6% sementara untuk pasien dengan gagal jantung kronis sekitar 6,4%. Pada tahun 2005 hingga 2009 di Amerika Serikat, angka kematian 5 tahun mencapai 75,4 persen (Becher *et al.*, 2022). Gagal jantung adalah sebuah sindrom yang perlu untuk ditangani dan dicegah karena biaya ekonomi yang sangat besar. Di Amerika Serikat, biaya yang dikeluarkan untuk penanganan gagal jantung pada tahun 2012 mencapai 30,7 miliar dolar AS dan akan diperkirakan menjadi 69,8 miliar dolar AS pada tahun 2030 (Savarese *et al.*, 2022).

Patogenesis gagal jantung berkaitan erat dengan peradangan. Gagal jantung dan peradangan adalah dua proses yang saling terkait. Sitokin endogen dihipotesiskan memicu perkembangan gagal jantung. Di sisi lain, banyak data yang mendukung teori sebaliknya yang menyatakan bahwa gagal jantung memicu peradangan, baik peradangan lokal di miokardium, maupun peradangan sistemik (Delcea *et al.*, 2019).

Terdapat beberapa *marker* yang dapat digunakan untuk menilai respons peradangan, salah satunya adalah rasio neutrofil limfosit (RNL) (Vakhshoori *et al.*, 2023). RNL sering digunakan karena merupakan parameter inflamasi yang murah, sederhana, responsif dengan cepat, mudah tersedia, dengan sensitivitas tinggi. Oleh karena itu, baik digunakan secara rutin di departemen gawat darurat dan intensive care unit (ICU) (Zahorec, 2021). Nilai RNL yang meningkat dilaporkan menjadi prediktor independen dari penyakit kardiovaskular dan mortalitas. RNL yang meningkat pada pasien gagal jantung akut saat masuk rumah sakit juga dapat menjadi prediktor independen yang signifikan dengan mortalitas di rumah sakit dan mortalitas tiga tahun setelah pemulangan (Cho *et al.*, 2020). Peningkatan RNL juga terkait dengan kenaikan risiko terjadinya gagal jantung akut di rumah sakit dan aritmia pada pasien infark miokardium akut (Zhang *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian dari Delcea pada tahun 2019, rasio neutrofil limfosit (RNL) berkorelasi dengan parameter-parameter derajat keparahan gagal

jantung, seperti klasifikasi *New York Heart Association* (NYHA), fraksi ejeksi ventrikel kiri, dan nilai *natriuretic peptide* di berbagai kelompok gagal jantung yang berbeda. Hal ini diperkuat oleh Pangemanan tahun 2022 yang menemukan bahwa nilai RNL yang tinggi memiliki hubungan negatif yang bermakna dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Dalam penelitian Durmus pada tahun 2015, didapatkan adanya korelasi terbalik antara RNL dengan fraksi ejeksi pada populasi gagal jantung yang diteliti. Hal yang sama juga ditemukan oleh Bekler di tahun 2015, pasien dengan RNL tinggi cenderung memiliki nilai fraksi ejeksi yang lebih rendah (Bekler *et al.*, 2015).

Dari data yang telah dijelaskan di atas, dapat diamati bahwa gagal jantung merupakan sindroma yang terjadi secara global dan terus meningkat secara prevalensi. Untuk melihat derajat keparahan dari gagal jantung, diperlukan pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai persentase fraksi ejeksi ventrikel kiri. RNL yang merupakan marker inflamasi diduga dapat menjadi prediktor fraksi ejeksi ventrikel kiri jantung.

Di Indonesia sendiri, khususnya pada Provinsi Lampung, penelitian terkait topik ini belum ada dan masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Penelitian akan dilakukan pada RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang merupakan rumah sakit tipe A di Provinsi Lampung. Penelitian dilakukan pada rumah sakit tersebut karena merupakan rumah sakit rujukan di Provinsi Lampung dan memiliki modalitas yang mendukung kebutuhan data pada penelitian ini. Pada kegiatan pra-survei yang telah dilakukan, jumlah penderita gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tahun 2023 adalah sebanyak 508 penderita. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian “Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Gagal Jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2023.”

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: “Apakah terdapat korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui rerata hitung neutrofil absolut (ANC) dan hitung limfosit absolut (ALC) pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.
2. Untuk mengetahui rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca, memberikan informasi, serta pengetahuan mengenai korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.



#### 1.4.2. Manfaat Praktis

a. Bagi Peneliti dan Mahasiswa

Sebagai tambahan wawasan dan pengetahuan bagi peneliti serta sumber informasi bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung mengenai korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

b. Bagi Institusi

Diharapkan dapat menjadi sumber kepustakaan dan pembelajaran bagi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung mengenai korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Gagal Jantung**

Gagal jantung adalah suatu kondisi ketika curah jantung tidak mampu memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan meskipun dengan tekanan jantung yang normal. Gagal jantung dapat disebabkan oleh gangguan struktural atau fungsional pada jantung (Feldman *and* Mohacsi, 2019). Pasien dengan gagal jantung tidak lagi mampu mengirimkan darah dengan jumlah yang cukup untuk jaringan tubuh untuk melakukan metabolisme (*forward failure*) atau terjadi penumpukan darah yang disebabkan ketidakmampuan jantung untuk memompa darah secara efisien (*backward failure*) (Nurkhalis *and* Adista, 2020).

Gagal jantung diawali dari kerusakan pada miokardium yang berujung pada turunnya *cardiac output* atau curah jantung. Ketika kebutuhan metabolisme tubuh tidak tercukupi, jantung akan merespon dengan melakukan mekanisme kompensasi untuk meningkatkan curah jantung. Akan tetapi, tidak selamanya mekanisme kompensasi berhasil. Ketika kompensasi tidak berhasil, maka kondisi tersebutlah yang dikatakan sebagai kondisi gagal jantung. (Nurkhalis *and* Adista, 2020). Gagal jantung ditandai dengan ciri-ciri yang khas seperti edema perifer dan peningkatan tekanan vena jugular serta gejala seperti *dispnea*, kelelahan, dan pembengkakan pergelangan kaki (Feldman *and* Mohacsi, 2019)

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan yang memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi, baik di negara yang masih berkembang maupun negara maju (Savarese *et al.*, 2022). Gagal jantung

juga merupakan masalah kesehatan yang membebani keuangan di berbagai negara. Pasien gagal jantung membutuhkan banyak kunjungan dokter dan juga perawatan inap (Lippi and Sanchis-Gomar, 2020).

Secara global, insidensi gagal jantung umumnya berkisar antara 1 hingga 9 kasus per 1000 populasi per tahun. Di Eropa, insidensi pada populasi dewasa mencapai sekitar 5 kasus per 1000 populasi per tahun, dan sekitar 3 kasus per 1000 populasi per tahun pada seluruh kelompok usia (European Society of Cardiology, 2023). Pada tahun 2017, prevalensi tertinggi tercatat di Eropa Tengah, Afrika Utara, dan Timur Tengah, dengan kisaran 1133 hingga 1196 penderita per 100.000 populasi.

Di Indonesia, prevalensi gagal jantung dilaporkan mencapai sekitar 5 persen (Savarese *et al.*, 2022). Menurut Riskesdas tahun 2013, prevalensi gagal jantung di Kota Bandar Lampung adalah sebesar 0,1% dengan prevalensi secara umum di Provinsi Lampung juga 0,1% (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Prevalensi gagal jantung diprediksi akan semakin meningkat. Adapun peningkatan prevalensi gagal jantung disebabkan oleh peningkatan jumlah perokok, dislipidemia, obesitas, dan diabetes mellitus (Redfield *and* Borlaug, 2023).

## 2.2. Etiologi Gagal Jantung

Etiologi dari gagal jantung bersifat kompleks, multifaktor, dengan beberapa penyakit yang mendasari. Etiologi gagal jantung biasanya memiliki lebih dari satu penyakit yang mendasari dalam perkembangan klinis gagal jantung (Savarese *et al.*, 2022). Penyebab klasik paling umum untuk gagal jantung adalah *coronary artery disease* (CAD) atau penyakit jantung koroner dan hipertensi. Di samping itu, gagal jantung dapat disebabkan penyakit non-iskemik seperti kardiomiopati dan aritmia walaupun tidak sesering yang disebabkan kondisi iskemik. Penyebab utama gagal jantung terkadang sulit untuk ditentukan. Banyak pasien datang dengan berbagai kondisi yang berkontribusi pada perkembangan gagal jantung seperti hipertensi yang telah lama, riwayat infark miokard sebelumnya, serta aritmia (Feldman *and* Mohacsi, 2019).

Dalam perjalanan gagal jantung akibat penyakit jantung koroner, iskemia miokard berperan dalam memengaruhi remodeling ventrikel kiri. Mekanisme iskemia pada gagal jantung terjadi sebagai akibat dari infark miokard (European Society of Cardiology, 2023). Saat infark miokard akut, mekanisme kompensasi akan aktif seperti aktivasi sistem saraf simpatik dan sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* (RAAS) yang dapat menyebabkan perkembangan gagal jantung. Setelah terjadi infark miokard, ventrikel kiri akan mengalami *remodelling* sebagai akibat dari terbentuknya jaringan parut. Di fase akut, iskemia yang berkepanjangan menyebabkan nekrosis berbagai jenis sel, seperti kardiomyosit dan sel endotelial (European Society of Cardiology, 2023). Di Amerika Serikat, penyakit jantung koroner berperan dalam 770.000 kasus baru gagal jantung (Feldman *and* Mohacsi, 2019).

Pasien dengan gagal jantung sering kali disertai dengan kardiomiopati yang didefinisikan sebagai kondisi abnormal dari morfologi jantung. Kardiomiopati hipertrofik ditandai dengan hipertrofi miokardium tanda adanya beban klinis yang signifikan. Sekitar 50% pasien dengan kardiomiopati hipertrofik mengalami gagal jantung dengan gejala sesak nafas saat aktivitas, nyeri dada, palpitasi, dan pingsan. Pada pemeriksaan ekokardiografi, dapat ditemukan penebalan dinding ventrikel kiri dan disertai gangguan fungsi ventrikel kiri (Feldman *and* Mohacsi, 2019).

Penyakit katup jantung juga dapat menjadi penyebab gagal jantung. Penyebab paling umum gagal jantung dari penyakit jantung adalah stenosis aorta dan regurgitasi mitral. Gagal jantung pada stenosis aorta dapat berkembang melalui beberapa tahap. Pada tahap awal, massa ventrikel kiri meningkat, yang menyebabkan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri dan disfungsi sistolik, biasanya disertai penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri di bawah 50%. Selain itu, iskemia sekunder dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit di semua tahap ini. Pasien dengan regurgitasi mitral dapat berkembang dan mengakibatkan *remodelling* dan dilatasi ventrikel kiri, baik iskemik maupun non-iskemik. Pada pasien ini, fraksi ejeksi ventrikel kiri dapat menurun (European Society of Cardiology, 2023).



## 2.3. Klasifikasi Gagal Jantung

### 2.3.1. Klasifikasi Berdasarkan Kelas Fungsional New York Heart Association (NYHA)

Klasifikasi gagal jantung berdasarkan *New York Heart Association* (NYHA) digunakan dalam menilai derajat keparahan gagal jantung. Pada kelas I, penurunan fungsi jantung bersifat asimtomatis. Pada kelas II, gejala mulai muncul saat beraktivitas seperti biasa. Pada kelas III, gejala muncul ketika beraktivitas ringan dan pada kelas IV gejala muncul pada saat istirahat (Chatterjee, 2014).

**Tabel 2.1.** Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan NYHA

Kelas	Gejala
I	Tidak ada batasan fisik dalam aktivitas sehari-hari
II	Batasan ringan, gejala muncul pada aktivitas biasa
III	Batasan berarti, gejala dapat muncul bahkan saat aktivitas ringan
IV	Batasan berat, gejala muncul bahkan saat istirahat

(Chatterjee, 2014)

### 2.3.2. Klasifikasi Berdasarkan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri

Klasifikasi gagal jantung juga dapat diklasifikasikan berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Adapun pembagiannya adalah sebagai berikut:

**Tabel 2.2.** Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri

Tipe	Fraksi Ejeksi
<i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i> (HFrEF)	$\leq 40\%$
<i>Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction</i> (HFmrEF)	41 - 49%
<i>Heart Failure with Preserved Ejection Fraction</i> (HFpEF)	$\geq 50\%$

(Feldman and Mohacsi, 2019)

HFrEF adalah pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi  $\leq 40\%$ . Kebanyakan dari kasus gagal jantung ( $> 50\%$ ) adalah tipe HFpEF

dengan penyebab paling umum adalah *coronary artery disease* (CAD) dengan riwayat infark miokard sebelumnya. Pasien dengan HFmrEF memiliki fraksi ejeksi *borderline* atau berada di zona abu-abu, yaitu 41-49%. Pada pasien HFpEF adalah pasien gagal jantung yang memiliki fraksi ejeksi  $\geq 50\%$ . Dalam penegakan diagnosis gagal jantung tipe HFpEF, diperlukan bukti adanya tanda-tanda klasik gagal jantung dan bukti adanya disfungsi ventrikel kiri. Disfungsi dapat berupa kelainan struktur seperti penebalan dinding ventrikel dan berupa kelainan fungsi seperti disfungsi diastolik (Feldman *and* Mohacsi, 2019). Penegakan diagnosis gagal jantung memerlukan kenaikan peptida natriuretik, dapat berupa BNP  $>35$  pg/ml atau NT-proBNP  $>125$  pg/ml (European Society of Cardiology, 2023).

### 2.3.3. Klasifikasi Berdasarkan Tahapan Gagal Jantung ACCF/AHA

Klasifikasi gagal jantung berdasarkan *guideline* dari ACCF/AHA, gagal jantung dibedakan menjadi empat tingkatan, dari A sampai D. Adapun pembagian menurut ACCF/AHA adalah sebagai berikut:

**Tabel 2.3.** Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan Tahapan Gagal Jantung ACCF/AHA

Tahap	Penjelasan
A	Berisiko tinggi gagal jantung, tetapi tanpa kerusakan struktur dari jantung maupun gejala gagal jantung.
B	Terdapat bukti kerusakan struktur jantung tanpa adanya gejala gagal jantung.
C	Terdapat bukti kerusakan struktur jantung dengan disertai gejala gagal jantung.
D	Gagal jantung refrakter yang memerlukan intervensi khusus.

(Feldman *and* Mohacsi, 2019)

Pasien tahap A tidak memiliki kelainan struktur maupun gejala tampak gagal jantung. Tahap ini ditujukan untuk seseorang yang berisiko tinggi gagal jantung. Pasien tahap B memiliki kerusakan struktural di jantung akan tetapi tanpa disertai gejala. Tahap B mirip

dengan pasien kelas I di klasifikasi NYHA, di mana terjadi disfungsi ventrikel kiri asimtomatik. Pasien tahap C memiliki kelainan struktur yang disertai gejala gagal jantung. Tahap ini dapat dibandingkan dengan kelas II dan III di klasifikasi NYHA. Pasien tipe D adalah pasien gagal jantung yang tidak membaik setelah terapi atau dapat dikatakan sebagai gagal jantung refrakter (Feldman *and* Mohacsi, 2019)

#### **2.4. Manifestasi Klinis Gagal Jantung**

Pasien dengan gagal jantung akan memiliki penurunan toleransi terhadap aktivitas fisik. Gejala awal yang sering dijumpai pada penderita gagal jantung adalah sesak nafas, mudah lelah, dan adanya retensi cairan (Nurkhalis *and* Adista, 2020). Sesak nafas adalah gejala yang paling umum muncul di pasien gagal jantung. Hal tersebut penting untuk ditanyakan lebih dalam untuk melihat adanya indikasi gagal jantung. Salah satu ciri khas yang sering ditemui pada pasien gagal jantung adalah *paroxysmal nocturnal dyspnea* (Chatterjee, 2014). *Paroxysmal nocturnal dyspnea* (PND) adalah kondisi mendadak terbangun yang terjadi karena edema paru interstitial. PND ini adalah salah satu manifestasi klinis yang spesifik pada gagal jantung kiri (Nurkhalis *and* Adista, 2020).

**Tabel 2.4.** Manifestasi Klinis Gagal Jantung

Gejala		Tanda	
Tipikal		Spesifik	
Sesak nafas		Peningkatan JVP	
<i>Ortopnea</i>		Refluks hepatojugular	
<i>Paroxysmal nocturnal dyspnea</i> (PND)		Suara jantung S3 (gallop)	
Toleransi aktivitas berkurang		Bising jantung	
Mudah lelah			
Bengkak di pergelangan kaki			
Kurang Tipikal		Kurang Spesifik	
Batuk di malam/dini hari		Edema perifer	
Mengi		Krepitasi pulmonal	
Berat badan turun		Suara pekak di basal paru	
Rasa kembung		Takikardia	
Nafsu makan menurun		Nadi <i>irregular</i>	
Perasaan bingung (pada usia lanjut)			
Depresi			
Berdebar			
Pingsan			

(Nurkhalis *and* Adista, 2020)

Manifestasi klinis gagal jantung sangat dipengaruhi oleh letak disfungsi jantung. Disfungsi dapat terjadi pada sisi kiri, sisi kanan, atau pada kedua sisi (biventrikular). Disfungsi ventrikel kiri karena *overload volume* atau tekanan dapat menyebabkan peningkatan tekanan paru (*backward failure*) kemudian memicu kongesti paru. Kongesti paru menyebabkan kemunculan gejala seperti dispnea dan takipnea karena transudasi cairan (Schwinger, 2021).

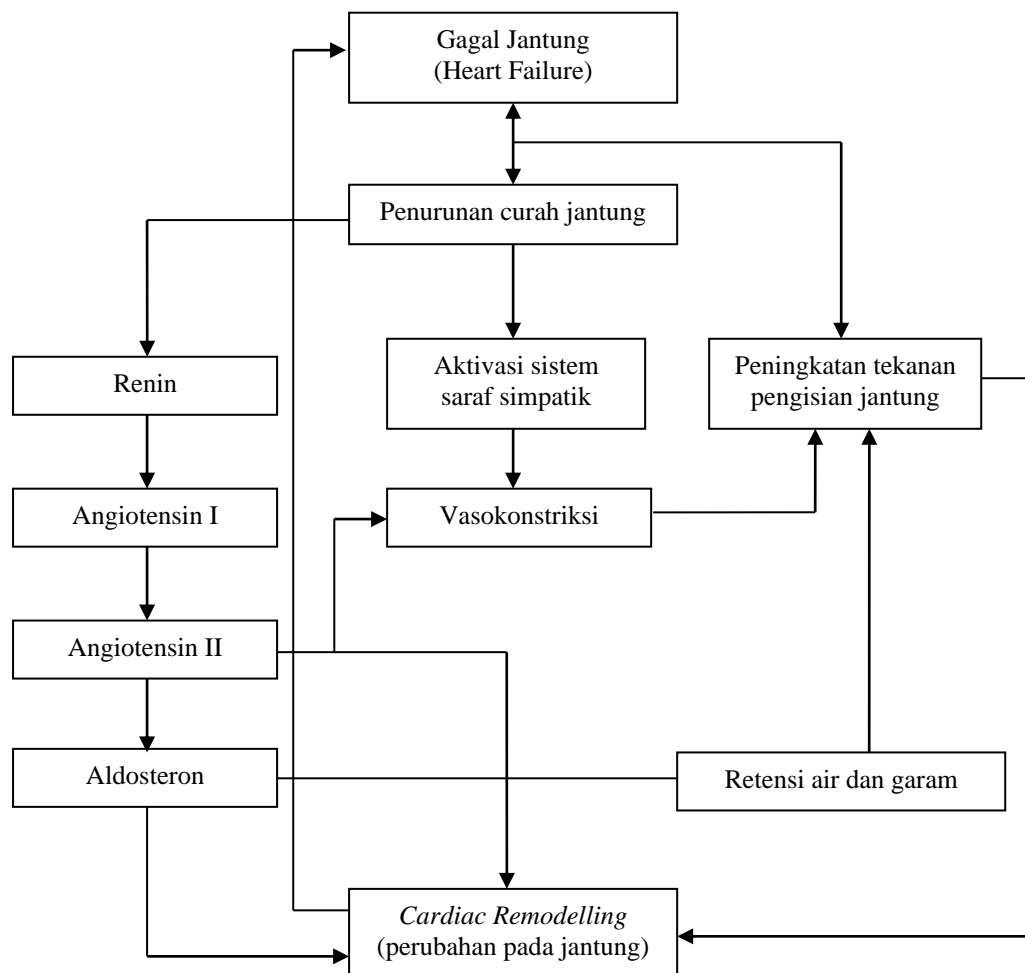
## 2.5. Patofisiologi Gagal Jantung

Gagal jantung memiliki banyak etiologi, termasuk gangguan pada miokardium, pembuluh besar, dan ketidaknormalan struktur/metabolik. Walaupun penyebab gagal jantung sangat bervariasi, proses molekuler yang terlibat dalam *remodelling* jantung dianggap serupa (Nurkhalis *and* Adista, 2020). Gagal jantung terjadi ketika terjadi kerusakan otot jantung yang mengakibatkan kegagalan untuk berkontraksi secara normal. Kerusakan otot



jantung dapat bersifat mendadak, gradual, atau herediter (Liwang *et al.*, 2020). Kerusakan tersebut akan berdampak pada penurunan curah jantung. Ketika curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh, jantung akan memberikan mekanisme kompensasi untuk memenuhi kebutuhan metabolisme (Nurkhalis *and* Adista, 2020).

Setidaknya terdapat tiga mekanisme upaya kompensasi, yaitu aktivitas saraf simpatis, aktivasi *renin-angiotensin-aldosteron system* (RAAS), dan hipertrofi ventrikel (Nurkhalis *and* Adista, 2020).



**Gambar 2.1.** Patofisiologi Gagal Jantung

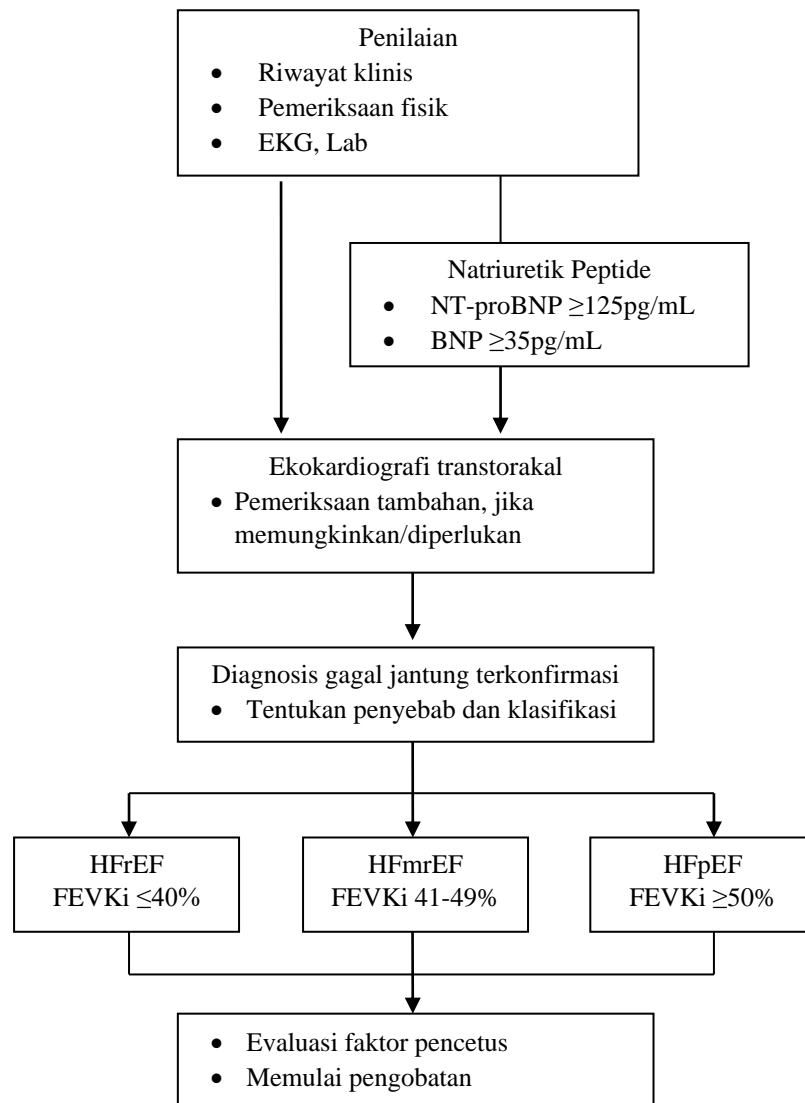
(Nurkhalis *and* Adista, 2020)

Lonjakan stimulus simpatis berawal dari penurunan tekanan pada baroreseptor di sinus karotis dan di arkus aorta yang sensitif terhadap tekanan tinggi dan mekanoreseptor di kardiopulmoner yang sensitif terhadap tekanan rendah. Sistem saraf simpatis awalnya aktif untuk meningkatkan denyut jantung sebagai kompensasi terhadap berkurangnya pengisian arteri. Aktivasi ini meningkatkan curah jantung melalui retensi air dan garam, vasokonstriksi, dan edema. Akan tetapi, lama kelamaan akan terjadi peningkatan stres pada dinding ventrikel, peningkatan kebutuhan oksigen miokard, bahkan iskemia miokard (European Society of Cardiology, 2023).

Aktivasi *renin-angiotensin-aldosteron system* (RAAS) dapat menyebabkan retensi natrium dan air oleh ginjal dan juga meningkatkan volume ventrikel dan juga daya regang serabut miokardium yang akan berujung pada peningkatan *preload*. Awalnya, *preload* yang meningkat akan menambah kontraktilitas miokardium, sesuai dengan hukum Frank Starling. Selain aktivasi RAAS, mekanisme kompensasi yang terakhir adalah hipertrofi miokardium dan meningkatkan jumlah sarkomer dalam sel-sel miokardium. Awalnya, mekanisme kompensasi ini menguntungkan. Akan tetapi, pada akhirnya justru meningkatkan beban kerja jantung dan berujung pada *cardiac remodelling* (Nurkhalis and Adista, 2020).

## **2.6. Diagnosis Gagal Jantung**

Penegakan diagnosis gagal jantung diawali dari adanya kecurigaan kelainan struktural dan fungsional dengan manifestasi klinis yang mendukung gagal jantung. Adapun algoritma penegakan diagnosis gagal jantung menurut PERKI pada 2023 adalah sebagai berikut:



**Gambar 2.2.** Algoritma Penegakan Diagnosis Gagal Jantung  
(Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2023)

### a. Elektrokardiogram

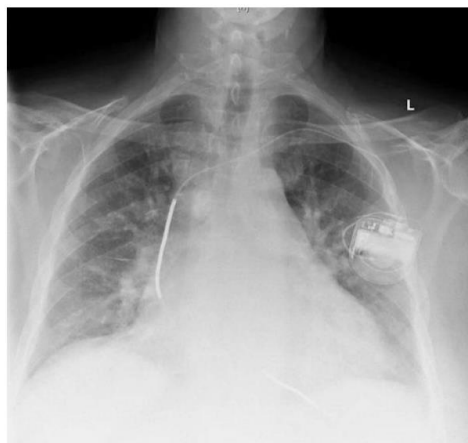
Hasil elektrokardiogram (EKG) yang abnormal sering dijumpai pada gagal jantung. Akan tetapi, hasil EKG yang abnormal memiliki nilai prediksi yang tidak signifikan dalam mendiagnosis gagal jantung (European Society of Cardiology, 2021). EKG dapat memberikan bukti adanya pembesaran ruang jantung, infark miokard sebelumnya, aritmia, peningkatan massa otot (kardiomiopati hipertrofik), voltase

rendah (misalnya akibat infiltrasi seperti pada amiloidosis), atau kelainan sistem konduksi, seperti LBBB (Feldman *and* Mohacsi, 2019).

#### **b. Foto Toraks**

Foto toraks merupakan pemeriksaan yang penting dilakukan dalam diagnosis gagal jantung. Pemeriksaan foto toraks dapat mendeteksi kardiomegali, kongesti paru, efusi pleura, dan mendeteksi infeksi paru (European Society of Cardiology, 2021). Indikasi pertama rontgen dada pada pasien gagal jantung adalah ditemukannya kardiomegali dengan diameter jantung lebih dari setengah diameter toraks. Akan tetapi, kardiomegali tidak selalu ditemukan pada pasien gagal jantung, terutama pada *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) (Feldman *and* Mohacsi, 2019).

Selain kardiomegali, gambaran yang juga mungkin ditemukan adalah pembesaran ruang jantung atau pembesaran arteri pulmonalis. Peningkatan tekanan hidrostatis dapat menimbulkan garis Kerley B, *peribronchial cuffing*, dan pola edema interstitial peri-hilar yang menyerupai sayap kelelawar. Temuan lain yang dapat muncul tanda efusi pleura yang terlihat pada pandangan frontal setelah cairan yang terkumpul lebih dari 200 mL (Feldman *and* Mohacsi, 2019).



**Gambar 2.3.** Gambaran X-ray pada Pasien Gagal Jantung.

(Feldman *and* Mohacsi, 2019)

### c. Peptida Natriuretik (NP)

Peptida natriuretik (NP) adalah hormon kardioprotektif yang dilepaskan oleh miosit jantung sebagai respon terhadap tekanan atau peningkatan volume (Castiglione *et al.*, 2022). Dalam penegakan diagnosis gagal jantung, kadar plasma peptida natriuretik dapat digunakan. Selain itu, NP juga dapat digunakan untuk membuat keputusan merawat atau memulangkan pasien dan mengidentifikasi pasien yang berpotensi mengalami dekomposisi (Bozkurt *et al.*, 2021).

**Tabel 2.5.** Nilai Batas Atas Peptida Natriuretik untuk Gagal Jantung.

	Peptida Natriuretik	
	NT-proBNP	BNP
Akut	≥300 pg/mL	≥100 pg/mL
Kronik	≥125 pg/mL	≥35 pg/mL

(Bozkurt *et al.*, 2021)

Peran *B-type* NP (BNP) dan *N-terminal pro B-type* NP (NT-proBNP) dalam diagnosis gagal jantung telah terbukti luas. Biomarker ini juga dapat dijadikan sebagai panduan untuk memulai pengobatan pada gagal jantung subklinis, sehingga memungkinkan pencegahan progresi ke gagal jantung klinis (Castiglione *et al.*, 2022). Berdasarkan rekomendasi dari ESC pada tahun 2021. BNP dan NT-proBNP adalah *gold standard* dalam diagnosis dan stratifikasi pasien gagal jantung. Meski demikian, konsentrasi NP sebaiknya ditafsirkan dengan mempertimbangkan faktor lain seperti usia, fungsi ginjal, aritmia, dan obesitas (Bozkurt *et al.*, 2021).



**Tabel 2.6.** Kondisi yang Menyebabkan Kenaikan Peptida Natriuretik.

Penyebab Kardiak	Penyebab non-kardiak
Gagal jantung	Usia lanjut
Sindroma koroner akut	Anemia
Emboli paru	Stroke iskemik
Miokarditis	Perdarahan subarahnoid
Hipertrofi ventrikel kiri	Gagal ginjal
Kardiomiopati hipertrofik atau restriktif	Disfungsi hati, terutama sirosis
Penyakit katup jantung	PPOK dan hipertensi pulmonal
Penyakit jantung kongenital	Penyakit kritis
Takiaritmia atrial dan ventricular	Luka bakar berat
Kontusio jantung	Infeksi berat
Kardioversi elektrik	Sindroma paraneoplastik
Prosedur bedah jantung	Abnormalitas metabolik, seperti tirotoksikosis dan ketoasidosis diabetes.

(Bozkurt *et al.*, 2021)

#### d. Ekokardiografi

Ekokardiografi adalah metode pemeriksaan yang ditujukan untuk menilai fraksi ejeksi ventrikel kiri atau *left ventricle ejection fraction* (LVEF). Pemeriksaan LVEF dapat digunakan sebagai faktor prognostik dalam gagal jantung dan berperan dalam proses terapi (Rahmianti *and* Trisna, 2020). Ekokardiografi dua dimensi dengan Doppler disarankan untuk dilakukan sebagai evaluasi awal pasien yang datang dengan gejala gagal jantung. *Transthoracic echocardiogram* (TTE) berfungsi untuk menilai fungsi ventrikel, ukuran, ketebalan dinding, gerakan dinding, dan fungsi dari katup jantung (Inamdar *and* Inamdar, 2016).

*Transthoracic echocardiography* (TTE) adalah modalitas pencitraan utama dalam diagnosis dan karakterisasi dari gagal jantung, dengan rekomendasi kelas I dari dua asosiasi jantung, baik ESC maupun ACC/AHA. Fungsi sistolik jantung paling sering diukur menggunakan perhitungan fraksi ejeksi yang dihitung secara kuantitatif (Feldman *and* Mohacsi, 2019). Di samping itu, TTE juga

dapat dilakukan untuk menilai pola aliran darah melalui katup mitral, aliran vena pulmonalis, kecepatan annulus mitral, dan menilai pengisian ventrikel kiri dan tekanan atrium kiri pada jantung yang tidak berfungsi dengan baik (Inamdar *and* Inamdar, 2016).

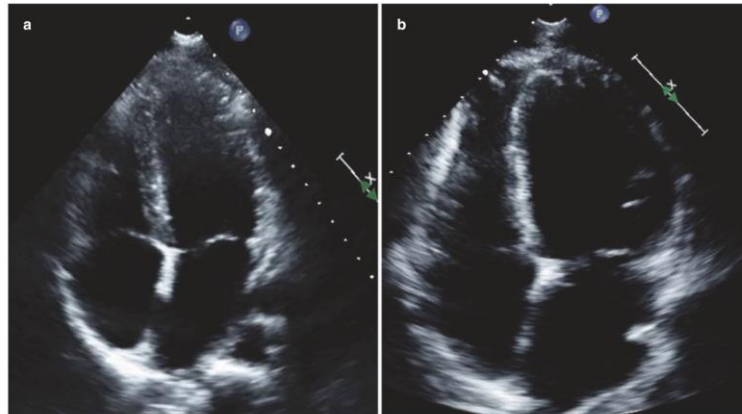


Fig. 6.3 (a) Normal apical four chamber transthoracic echocardiogram (b) Dilated cardiomyopathy

#### Gambar 2.4. Gambaran Ekokardiogram

(Feldman *and* Mohacsi, 2019)

Terdapat dua metode yang sering digunakan dalam mengukur fraksi ejeksi ventrikel kiri, yaitu metode *Simpson's biplane* dan M-Mode (Rahmianti *and* Trisna, 2020). Metode pengukuran fungsi ventrikel kiri direkomendasikan dengan metode *Simpson's biplane* dalam praktik sehari-hari dan dapat menggunakan aplikasi semi otomatis (European Society of Cardiology, 2023).

## 2.7. Tatalaksana Gagal Jantung

### 2.7.1. Tatalaksana Farmakologis

Tatalaksana gagal jantung dilakukan untuk memperbaiki kualitas hidup, meningkatkan harapan hidup, serta membuat penderita lebih nyaman dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Beberapa terapi farmakologis yang digunakan untuk pasien gagal jantung antara lain *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-inhibitor)*, *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*, beta blocker, antagonis

aldosteron, vasodilator, glikosida jantung, bypiridine, dan peptida natriuretik (Nurkhalis *and* Adista, 2020).

### 1. Diuretik

Pada pasien gagal jantung yang disertai tanda kongesti, diperlukan obat-obatan diuretik untuk mengurangi tekanan darah dan *preload* ventrikel. Diuretik juga dapat mengurangi pembengkakan jantung dan membuat fungsi pompa lebih efisien (Nurkhalis *and* Adista, 2020). Golongan *loop diuretics*, seperti furosemide menjadi pilihan utama, meskipun agen diuretik seperti thiazide, seperti metolazone atau chlorothiazide intravena dapat ditambahkan pada pasien dengan resistensi diuretik. Efek samping utama dari diuretik adalah depleksi volume atau elektrolit. Penggunaan diuretik yang berlebihan dapat menyebabkan hipotensi dan cedera ginjal akut (Murphy *et al.*, 2020).

### 2. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-inhibitor)*

Lini pertama pasien dengan gagal jantung adalah *ACE-inhibitor* dan wajib diberikan pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 40 % (Nurkhalis *and* Adista, 2020). Golongan ini bekerja dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang diperantarai oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE) (European Society of Cardiology, 2021). Berikut adalah dosis dari *ACE-inhibitor*:

**Tabel 2.7.** Dosis Obat Golongan ACE-inhibitor

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Captopril	6,25 (3x sehari)	50-100 (31x sehari)
Enalapril	2,5 (2x sehari)	10-20 (2x sehari)
Lisinopril	2,5-5 (2x sehari)	20-40 (1x sehari)
Ramipril	2,5 (1x sehari)	5 (2x sehari)
Perindopril	2 (1x sehari)	8 (1x sehari)

(Nurkhalis *and* Adista, 2020)

### 3. *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*

Obat-obatan ARB bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1), sehingga efek angiotensin II menjadi terhalang. Akibat dari penghambatan reseptor AT1 ini adalah terjadinya vasodilatasi dan pencegahan perburukan fungsi ventrikel. Karena ARB tidak mempengaruhi enzim ACE, aktivitas bradikinin tidak terganggu. Bradikinin adalah mediator inflamasi yang dapat menyebabkan batuk. Oleh karena itu, ARB sering direkomendasikan untuk pasien yang tidak dapat mentolerir ACE-inhibitor, terutama jika mengalami batuk sebagai efek samping (Nurkhalis *and* Adista, 2020).

**Tabel 2.8.** Dosis Obat Golongan ARB

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Candesartan	4/8 (1x sehari)	32 (1x sehari)
Valsartan	40 (2x sehari)	160 (2x sehari)

(Nurkhalis *and* Adista, 2020)

### 4. **Beta Blocker**

Obat-obatan golongan penyekat  $\beta$  (beta blocker/BB) bekerja dengan menghambat ikatan neurotransmitter adrenergik yang meningkat pada kondisi gagal jantung. Reseptor  $\beta$  ditemukan di jantung dan pembuluh darah. Beta blocker direkomendasikan sebagai terapi utama untuk HFrEF. Kecuali ada kontraindikasi, beta blocker diberikan kepada semua pasien HFrEF, baik yang menunjukkan gejala maupun yang tidak (European Society of Cardiology, 2021).

**Tabel 2.9.** Dosis Obat Golongan Beta-Blocker

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Bisoprolol	1,25 (1x sehari)	10 (1x sehari)
Carvedilol	3,125 (2x sehari)	25-50 (2x sehari)
Metoprolol	12,5/25 (1x sehari)	200 (1x sehari)

(Nurkhalis *and* Adista, 2020)

Bisoprolol dan metoprolol bekerja dengan memblokir reseptor secara selektif, yaitu reseptor  $\beta_1$ . Pada carvedilol, reseptor yang diblok tidak hanya  $\beta_1$ , tetapi juga  $\beta_2$  dan  $\alpha_1$  (Nurkhalis *and* Adista, 2020).

### **2.7.2. Tatalaksana Non-Farmakologis**

Rehabilitasi jantung umumnya adalah intervensi yang kompleks dan terdiri dari berbagai komponen, termasuk latihan fisik dan promosi aktivitas, edukasi kesehatan, manajemen risiko kardiovaskular, serta dukungan psikologis. Program ini disesuaikan secara individual sesuai dengan kebutuhan pasien yang mengalami penyakit jantung. Berbagai studi klinis terandomisasi menunjukkan bahwa rehabilitasi jantung sangat efektif secara klinis dan merupakan solusi yang efektif secara biaya untuk pasien dengan gagal jantung. Rehabilitasi jantung dapat mengurangi rawat inap terkait gagal jantung dan penyebab lain, meningkatkan kualitas hidup pasien, serta menurunkan angka kematian pada pasien HFrEF (Murphy *et al.*, 2020).

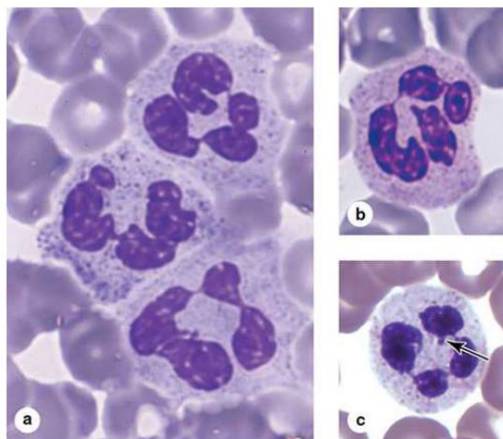
## **2.8. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)**

### **2.8.1. Neutrofil Absolut**

Neutrofil adalah leukosit polimorfonuklear (PMN) dengan jumlah terbanyak di darah manusia. Dalam satu hari, neutrofil diproduksi oleh tubuh dalam jumlah besar, yaitu sebesar  $10^{11}$  per hari (Rosales, 2018). Neutrofil mencakup 50-70% dari total leukosit dalam darah. Neutrofil mempunyai diameter sebesar 12-15 mikrometer dan memiliki nukleus dengan 2 hingga 5 lobus yang dihubungkan dengan penghubung tipis (Mescher, 2023). Dalam kondisi homeostatik, neutrofil masuk ke sirkulasi darah, bermigrasi ke jaringan, dan akan dieliminasi oleh makrofag dalam kurun waktu satu hari. Neutrofil merupakan sel efektor penting dalam sistem kekebalan tubuh bawaan. Terdapat 3 fungsi antimikrobal utama



neutrofil dalam tubuh, yaitu fagositosis, degranulasi, dan melepaskan material nuklir dalam bentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs) (Rosales, 2018).



**Gambar 2.5.** Gambaran Neutrofil dalam Preparat Apusan Darah  
(Mescher, 2023)

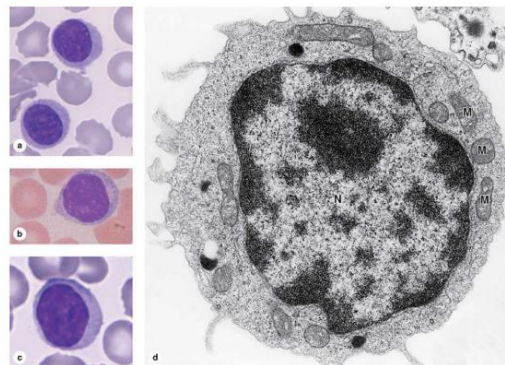
Dalam apusan darah, neutrofil dapat diidentifikasi dengan nukleus yang terdiri dari beberapa lobus yang dihubungkan oleh benang tipis. Hal tersebut membuat neutrofil disebut sebagai leukosit polimorfonuklear. Secara umum, neutrofil memiliki ukuran 2 kali lebih besar dibandingkan eritrosit di sekitarnya. Granula sitoplasma relatif jarang dan memiliki warna pucat sehingga tidak menutupi nukleus (Mescher, 2023). Persentase normal untuk hitung neutrofil pada individu dewasa adalah 40-60%. Peningkatan neutrofil (neutrofilia) dapat terjadi pada kasus infeksi, trauma, nekrosis jaringan, dan penyakit inflamasi kronis. Di sisi lain, penurunan neutrofil (neutropenia) dapat terjadi pada penyakit autoimun, gagal sumsum tulang, dan anemia megaloblastik (Brihi, 2024).

Neutrofil menjadi pemeran utama dalam komplikasi inflamasi, baik saat terjadi maupun setelah terjadi infeksi dan kerusakan jaringan. Neutrofil juga merupakan efektor penting selama peradangan yang disebabkan kerusakan jaringan. Neutrofil juga terlibat dalam regulasi imun, baik dalam respons adaptif maupun bawaan. Oleh

karena itu, neutrofil dianggap sebagai target terapeutik dalam beberapa penyakit, seperti aterosklerosis (Mortaz *et al.*, 2018). Dalam hal infeksi, neutrofil merupakan leukosit pertama yang datang ke lokasi infeksi. Neutrofil secara aktif mengejar sel sel bakteri menggunakan kemotaksis dan menghilangkan sisa-sisanya melalui fagositosis di fase awal peradangan (Mescher, 2023).

### 2.8.2. Limfosit Absolut

Limfosit adalah leukosit agranulosit yang tidak memiliki granula spesifik yang khas. Di dalam darah, limfosit yang beredar memiliki ukuran yang bervariasi dari 6 hingga 15 mikrometer dan kadang diklasifikasikan sebagai limfosit kecil, sedang, dan besar (Mescher, 2023). Di dalam pengamatan mikroskopis, limfosit ditandai dengan nukleus besar berwarna biru/ungu disertai sitoplasma yang sedikit atau bahkan tidak ada yang berwarna eosinofilik. Akan tetapi, dilaporkan terdapat adanya limfosit yang lebih besar dengan sitoplasma yang mengandung partikel cerah berwarna merah/ungu seperti butiran (Mescher, 2023).



**Gambar 2.6.** Gambaran Limfosit dalam Preparat Apusan Darah

(Mescher, 2023)

Limfosit memberikan peran penting dalam sistem imun karena responnya terhadap mikroorganisme infeksius dan substansi asing lain. Limfosit juga bereaksi secara spesifik dalam melawan mikroorganisme dan perlindungan terhadap tumor seperti myeloma (Orakpoghenor *et al.*, 2019).

Jumlah limfosit dalam darah dapat meningkat ataupun menurun. Referensi interval pada pasien dewasa adalah antara 20% hingga 40% (Brihi, 2024). Kondisi peningkatan pada limfosit dikatakan sebagai limfositosis, dengan persentase limfosit lebih dari 40% leukosit yang diamati. Di sisi lain, penurunan limfosit dikatakan sebagai limfositopenia atau limfopenia. Limfositopenia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi seperti:

1. Infeksi karena bakteri dan fungi
2. Infeksi virus seperti influenza, *feline* leukimia, dan HIV
3. Malnutrisi
4. Penggunaan kortikosteroid
5. *Systemic Lupus Erymatosus* (SLE)
6. Stress berat
7. Arthritis rheumatoid
8. Sarkoidosis
9. Penyakit Hodgkin's

(Orakpoghenor *et al.*, 2019)

### **2.8.3. Definisi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)**

Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah rasio yang dihitung dari perbandingan sederhana antara hitung neutrofil absolut yang dibagi dengan hitung limfosit absolut. RNL merupakan sebuah biomarker yang mengaitkan dua aspek kekebalan tubuh, respons imun bawaan dan adaptif. Respons imun bawaan utamanya dilakukan oleh neutrofil, sedangkan respons imun adaptif oleh limfosit (Buonacera *et al.*, 2022). RNL juga merupakan penanda inflamasi sistemik yang tercerminkan dalam neutrofilia yang diikuti limfositopenia (Haryanti *and* Sangging, 2023).

Di samping RNL, terdapat banyak marker yang juga dapat mengindikasikan proses inflamasi pada kasus gagal jantung, seperti *C-reactive protein* (CRP), asam urat, peptida natriuretik, sitokin inflamasi (seperti IL-1, IL-6, dan IL-8), *soluble toll-like receptor 2*

(sST2), dan galectin-3 (Boulet *et al.*, 2024). RNL adalah salah satu parameter yang sering digunakan karena parameter inflamasi yang murah, sederhana, responsif dengan cepat, mudah tersedia, dengan sensitivitas tinggi (Zahorec, 2021). RNL juga telah terbukti berhubungan dengan *outcome* pasien dan dapat memprediksi prognosis dalam jalannya penyakit pada pasien dengan berbagai kondisi medis, seperti stroke iskemik, perdarahan otak, kelainan jantung, sepsis serta infeksi (Song *et al.*, 2021)

Nilai NLR yang semakin tinggi terjadi karena jumlah neutrofil yang semakin tinggi dan/atau jumlah limfosit yang semakin rendah. Korelasi terbalik ini mencerminkan derajat peradangan yang parah dan fungsi kekebalan tubuh yang buruk terhadap perkembangan penyakit (Song *et al.*, 2021). Saat ini, RNL banyak digunakan di hampir semua disiplin ilmu kedokteran. Pemeriksaan RNL mudah dilakukan dan dapat diandalkan di berbagai kondisi, baik rangsangan infeksi maupun noninfeksi (Zahorec, 2021).

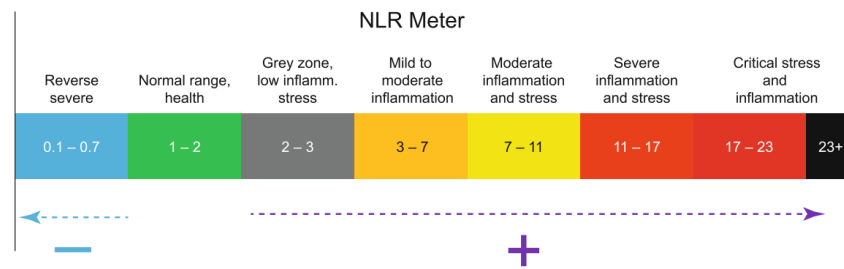
Hingga saat ini, belum ada data *cut-off* yang tetap. Akan tetapi, peningkatan RNL dapat menjadi pertanda keseimbangan sistem kekebalan tubuh yang terganggu. NLR dipengaruhi oleh banyak kondisi, termasuk usia, ras, pengobatan medikamentosa, penyakit jantung koroner, stroke, diabetes, kanker, anemia, dan stres. RNL dapat dianggap sebagai penanda prognostik yang kuat terhadap keparahan penyakit dan prediktor mortalitas dengan tetap mempertimbangkan adanya faktor-faktor lain yang mungkin akan mempengaruhi hasil (Zahorec, 2021).

#### **2.8.4. Hitung Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)**

Perhitungan rasio neutrofil limfosit (RNL) dilakukan dengan membagi hitung neutrofil absolut dibagi dengan hitung limfosit absolut (Buonacera *et al.*, 2022).

$$\text{RNL} = \frac{\text{Hitung neutrofil absolut}}{\text{Hitung limfosit absolut}}$$

Adapun interpretasi dari hasil RNL antara lain:



**Gambar 2.7.** Interpretasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)

(Zahorec, 2021)

1. Normal : < 2
2. Inflamasi Ringan - Sedang : 2-7
3. Inflamasi Sedang - Berat : >7

(Zahorec, 2021)

### 2.8.5. Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Gagal Jantung

Rasio neutrofil limfosit (RNL) telah banyak digunakan sebagai prediktor independen untuk mortalitas dan kejadian tidak diinginkan dari berbagai penyakit, salah satunya adalah penyakit kardiovaskular (Wang *et al.*, 2018). Nilai RNL akan meningkat pada pasien dengan penyakit katup jantung, penyakit jantung iskemik, dan atrial fibrilasi (Delcea *et al.*, 2019). Neutrofil memegang peran penting dalam progresivitas dari penyakit kardiovaskular, terutama dalam memediasi kerusakan jaringan dan *remodelling* jantung. Pada pasien gagal jantung, respons inflamasi oleh neutrofil terjadi dalam berbagai kondisi; saat istirahat, setelah stimulasi, bahkan setelah ditekan oleh agen immunosupresif (Boulet *et al.*, 2024).

Pada pasien gagal jantung, RNL berkorelasi dengan derajat keparahan kondisi jantung yang ditandai dengan peningkatan kelas NYHA, kenaikan NT-proBNP, serta penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri. RNL juga berhubungan dengan prognosis buruk di

gagal jantung, seperti usia lanjut, peningkatan kreatinin, BUN, asam urat, bilirubin, enzim hati, dan penurunan hemoglobin (Delcea *et al.*, 2019). RNL pada pasien gagal jantung yang meninggal secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang selamat. Oleh karena itu, RNL dapat digunakan untuk membantu mengidentifikasi pasien gagal jantung dengan risiko yang lebih tinggi untuk mengalami hasil buruk sehingga intervensi dapat disesuaikan dengan tepat (Vakhshoori *et al.*, 2023).

Menurut Durmus pada tahun 2015, RNL berkorelasi secara terbalik dengan fraksi ejeksi dan merupakan prediktor independen mortalitas pasien gagal jantung. RNL dengan nilai *cut-off* 3.0 dapat menjadi prediktor gagal jantung dengan sensitivitas 86,3% dan spesifisitas 77,5% (Durmus *et al.*, 2015). Pasien dengan nilai RNL >3.0 cenderung memiliki nilai fraksi ejeksi yang lebih rendah, nilai NT-proBNP yang lebih tinggi, dan disfungsi diastolik ventrikel kiri yang lebih parah (Delcea *et al.*, 2019). Selain itu, RNL juga dapat memprediksi mortalitas pasien gagal jantung dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 62% dengan *cut-off* 5.1 (Durmus *et al.*, 2015).

## **2.9. Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri**

### **2.9.1. Definisi Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri**

Dalam penegakan diagnosis gagal jantung, pencitraan yang paling sering dilakukan adalah ekokardiografi. Pemeriksaan ekokardiografi dapat memberikan informasi struktur dan fungsi jantung, salah satunya dengan menilai fraksi ejeksi ventrikel kiri (Feldman *and* Mohacsi, 2019). Fraksi ejeksi ventrikel kiri adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk menilai fungsi sistolik ventrikel kiri. Fraksi ini membandingkan volume darah yang keluar saat sistol atau *stroke volume* dan dibandingkan dengan volume darah di ventrikel pada akhir fase diastol atau *end diastolic volume* (EDV). *Stroke volume* diukur dengan menghitung selisih antara *end diastolic volume*

dengan *end systolic volume* (Kosaraju *et al.*, 2023). Adapun cara menghitung fraksi ejeksi adalah sebagai berikut:

$$\text{Fraksi Ejeksi} = \frac{\text{Stroke Volume}}{\text{End Diastolic Volume}} \times 100\%$$

Terdapat setidaknya dua metode ekokardiografi yang umum dilakukan untuk mengukur fraksi ejeksi ventrikel kiri, yaitu metode M-mode dan metode *biplane* simpson. Metode *biplane* simpson lebih direkomendasikan dan dapat menilai fungsi sistolik secara global maupun regional (Rahmianti *and* Trisna, 2020)

### 2.9.2. Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Gagal Jantung

Pasien dengan gagal jantung akan memiliki ventrikel kiri membesar, terdistorsi, dan berubah sehingga mengakibatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri menjadi rendah. Dalam uji klinis, rendahnya fraksi ejeksi ventrikel kiri dapat menjadi prediktor independen risiko kematian (European Society of Cardiology, 2023). Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri merupakan tanda gagalnya remisi fungsi jantung dengan disertai gejala klinis pasien. Nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri juga berperan penting untuk menentukan terapi, salah satunya adalah untuk pemberian terapi *implantable cardioverter defibrillator* (ICD) dan *cardiac resynchronization therapy* (CRT) (Rahmianti *and* Trisna, 2020).

Setidaknya terdapat 3 pengelompokan gagal jantung yang didasarkan dari fraksi ejeksi ventrikel kiri, yaitu:

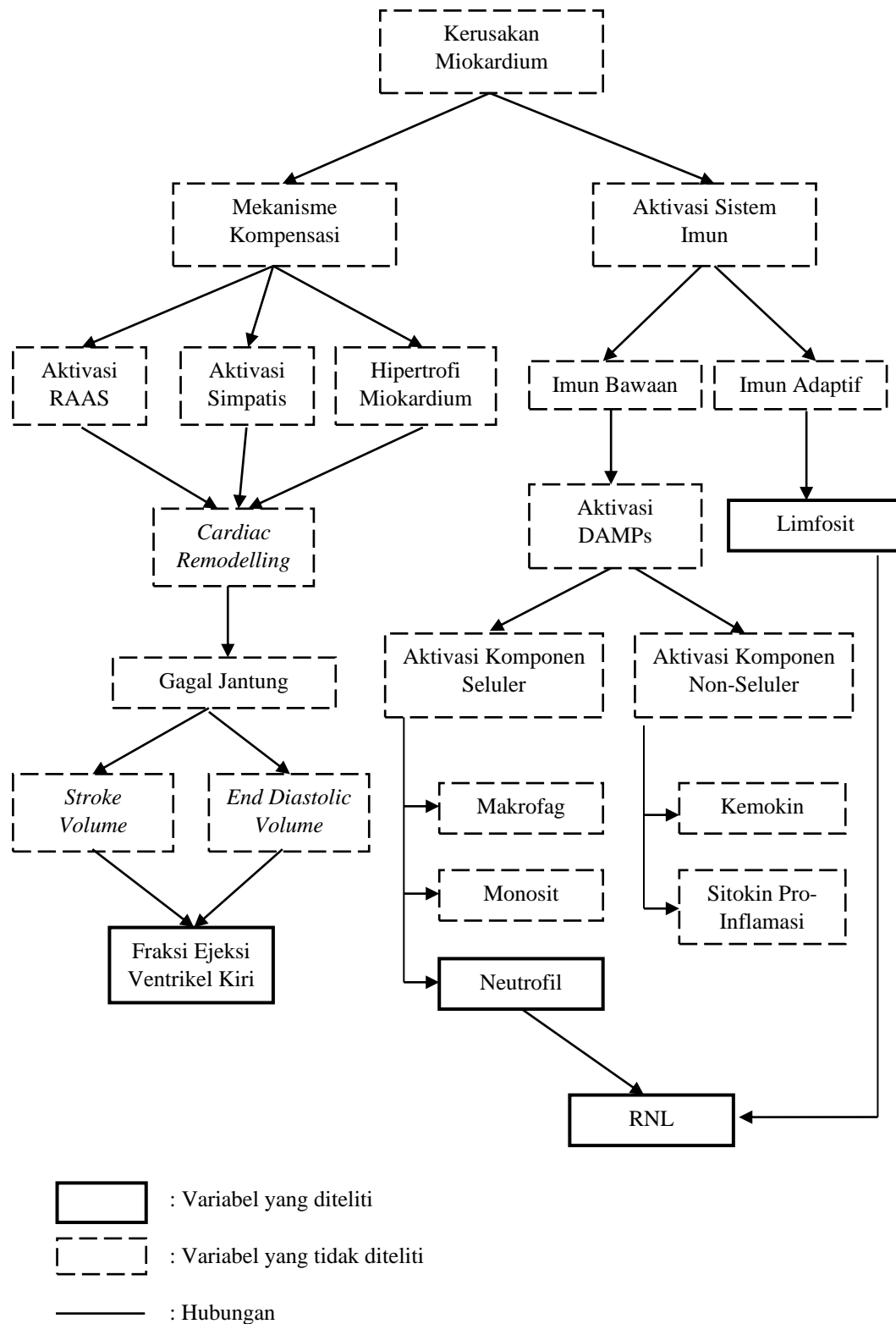
1. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* (HFrEF), dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$
2. *Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction* (HFmrEF), dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri 41-49%



3. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (HFpEF),  
dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\geq 50\%$

Di samping itu, terdapat kelompok keempat dengan fraksi ejeksi yang membaik atau *heart failure with improved ejection fraction* (HFimpEF). Kelompok ini adalah kelompok dengan fraksi awal  $\leq 40\%$ , kemudian terjadi kenaikan fraksi sebesar 10 poin dan setelah dievaluasi, fraksi telah lebih dari 40 persen (European Society of Cardiology, 2023).

## 2.10. Kerangka Teori

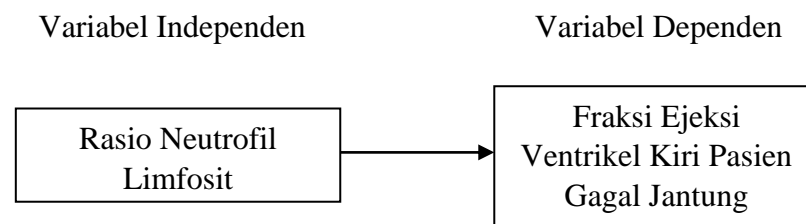


**Gambar 2.8.** Kerangka Teori

(European Society of Cardiology, 2023; Feldman *and* Mohacsi, 2019; Nurkhalis *and* Adista, 2020; Rosales, 2018)

## 2.11. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut:



**Gambar 2.9.** Kerangka Konsep

## 2.12. Hipotesis Penelitian

### 2.12.1. Hipotesis Null (H<sub>0</sub>)

Tidak terdapat korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

### 2.12.2. Hipotesis Kerja (H<sub>1</sub>)

Terdapat korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

#### **3.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1. Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober hingga Desember tahun 2024.

##### **3.2.2. Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **3.3. Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1. Populasi**

Populasi adalah semua elemen dalam penelitian yang memiliki ciri-ciri dan karakteristik tertentu dan secara terencana menjadi target kesimpulan (Amin *et al.* 2023). Populasi penelitian ini adalah semua pasien terdiagnosis gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama bulan Januari-Desember 2023. Adapun jumlah populasi penderita gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul

Moeloe di bulan Januari - Desember 2023 adalah sebanyak 508 orang.

### 3.3.2. Sampel

Secara sederhana, sampel adalah bagian dari populasi yang dijadikan sebagai sumber data dalam sebuah penelitian. Dalam arti lain, sampel adalah sebagian kecil dari populasi yang dinilai mampu mewakili seluruh populasi (Amin *et al.*, 2023). Sampel dalam penelitian ini adalah pasien terdiagnosis gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloe di bulan Januari - Desember 2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dan akan diambil dengan teknik *purposive sampling*. Untuk menentukan besar sampel yang diperlukan, dilakukan perhitungan menggunakan rumus korelasi, yaitu

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)} \right]^2 + 3$$

Keterangan:

$n$  : Besar sampel minimal yang diperlukan

$Z\alpha$  : Deviat baku alfa. Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5% dengan hipotesis dua arah, sehingga nilai  $Z\alpha$  adalah 1,96.

$Z\beta$  : Deviat baku beta. Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20%, maka nilai  $Z\beta$  adalah 0,84.

$r$  : Koefisien korelasi penelitian sebelumnya (0,409)

Setelah jumlah populasi didapatkan, jumlah tersebut akan dimasukkan dan didapatkan jumlah sampel sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 n &= \left[ \frac{(1,96 + 0,84)}{0,5 \ln\left(\frac{1 + 0,409}{1 - 0,409}\right)} \right]^2 + 3 \\
 n &= \left[ \frac{(2,8)}{0,5 \ln(2,384)} \right]^2 + 3 \\
 n &= \left[ \frac{(2,8)}{0,43} \right]^2 + 3 \\
 n &= 42,4 + 3 \\
 n &= 45,4
 \end{aligned}$$

Menurut hasil perhitungan, maka diketahui jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 45,4 yang dibulatkan menjadi 45 orang.

### 3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* yang merupakan teknik *non-probability sampling*. Teknik ini dilakukan dengan memasukkan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan berdasarkan kriteria atau cir-ciri tertentu yang sesuai dengan tujuan penelitian.

## 3.4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

### 3.4.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah persyaratan yang perlu dipenuhi subjek untuk dapat diikutsertakan untuk dievaluasi dalam penelitian (Pradono *et al.*, 2018). Kriteria inklusi dalam penelitian antara lain:

1. Pasien terdiagnosis gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung sepanjang Januari-Desember 2023.
2. Pasien dengan data rekam medis mencakup hasil pemeriksaan darah lengkap dan ekokardiografi.

### 3.4.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah kondisi dan keadaan yang membuat suatu subjek tidak dapat diikutsertakan dalam sebuah (Pradono *et al.*, 2018). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah:

1. Pasien gagal jantung dengan kondisi *immunocompromised*, seperti HIV/AIDS dan pasien dalam kemoterapi.
2. Pasien gagal jantung disertai dengan penyakit inflamasi kronis, seperti rheumatoid arthritis (RA) dan *inflammatory bowel disease* (IBD)
3. Pasien gagal jantung dengan penyakit autoimun, seperti systemic lupus erythematosus (SLE) dan *multiple sclerosis*.
4. Pasien gagal jantung dengan leukemia, seperti *acute myeloid leukemia* (AML), *acute lymphoblastic leukemia* (ALL), *chronic myeloid leukemia* (CML), dan *chronic lymphoblastic leukemia* (CLL)
5. Pasien gagal jantung disertai penyakit infeksi, seperti tuberkulosis, pneumonia, malaria, hepatitis, dan meningitis.

## 3.5. Identifikasi Variabel Penelitian

### 3.5.1. Variabel Independen

Variabel independen (bebas) dalam penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit (RNL).

### 3.5.2. Variabel Dependen

Variabel dependen (terikat) dalam penelitian ini fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023.



### 3.6. Definisi Operasional

**Tabel 3.10.** Definisi Operasional

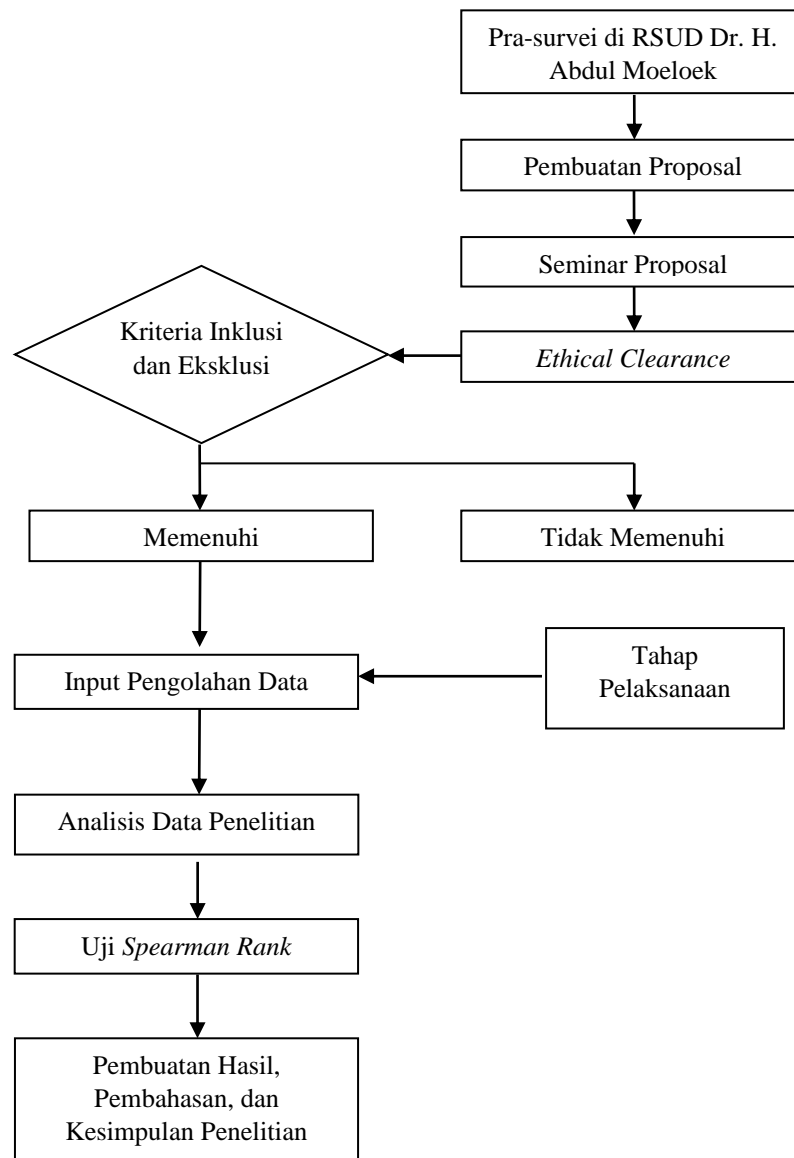
No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Pengukuran	Hasil Ukur	Skala
1	Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	Nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) diambil dari data rekam medis rumah sakit. RNL dihitung dengan membagi neutrofil absolut dengan limfosit absolut	Data Sekunder (Rekam medis)	Neutrofil absolut dibagi dengan limfosit absolut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal: &lt; 2</li> <li>• Inflamasi Ringan - Sedang: 2-7</li> <li>• Inflamasi Sedang - Berat: &gt;7</li> </ul>	Rasio
2	Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri	Nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri didapatkan dari data rekam medis rumah sakit. Pengukuran fraksi ejeksi dilakukan oleh tenaga medis penanggung jawab.	Data Sekunder (Rekam medis)	<i>Stroke volume</i> dibagi dengan <i>end diastolic volume</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendah: ≤40%</li> <li>• Tinggi: &gt;40%</li> </ul>	Rasio

### 3.7. Teknik Pengambilan Data

Metode pengumpulan data pada penelitian ini adalah dengan mengobservasi data sekunder berupa rekam medis. Rekam medis digunakan untuk mengetahui catatan kondisi pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023.

### 3.7.1. Alur Penelitian

Alur penelitian dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 310. Alur Penelitian

## 3.8. Pengolahan dan Analisis Data

### 3.8.1. Pengolahan

Pengolahan data dilakukan dengan aplikasi data pengolah statistik. Data yang didapatkan diubah dalam bentuk tabel dan diolah

menggunakan program komputer. Adapun proses pengolahan data terdiri dari beberapa langkah sebagai berikut:

1. *Editing*, adalah tahap pemeriksaan yang ditujukan untuk memastikan data yang terkumpul telah sesuai dan memenuhi kebutuhan penelitian
2. *Coding*, adalah proses mengubah data berbentuk huruf menjadi angka atau bilangan untuk mempermudah analisis dan mempercepat input data.
3. *Data entry*, adalah proses memasukkan data yang telah di-*coding* ke dalam program komputer.
4. *Cleaning*, adalah tahap pembersihan dan pengecekan ulang data untuk memastikan data yang dimasukkan sudah lengkap dan bebas dari kesalahan
5. *Saving*, adalah proses menyimpan data untuk dianalisis pada tahap berikutnya.

### **3.8.2. Analisis Data**

#### **3.8.2.1. Analisis Univariat**

Analisis univariat adalah jenis analisis yang digunakan untuk analisis satu variabel. Analisis univariat dilakukan dengan metode statistik deskriptif untuk memberikan gambaran masing-masing parameter di dalam variabel (Sarwono *and* Handayani, 2021). Analisis ini berupa analisis deskriptif rasio neutrofil limfosit (RNL) dan fraksi ejeksi ventrikel kiri pasien gagal jantung. Hasil pengolahan data dibuat dalam bentuk tabel.

#### **3.8.2.2. Analisis Bivariat**

Analisis bivariat atau korelasi sederhana adalah analisis statistika yang dilakukan untuk mengetahui derajat kekuatan hubungan atau tingkat keeratan antara dua variabel yang terdiri dari satu variabel independen dan satu

variabel dependen (Machali, 2021). Dalam penelitian ini, dilakukan pengujian hipotesis korelatif antara variabel independen berupa skala data ordinal dengan variabel dependen berupa skala data nominal. Adapun uji statistik bivariat yang dapat digunakan untuk uji statistik numerik-numerik adalah *Spearman Rank* (Setyawan, 2022).

Jika nilai *sig. (2 tailed)*  $< 0,05$  maka terdapat korelasi yang signifikan antara variabel dependen dan independen. Jika nilai *sig. (2 tailed)*  $> 0,05$  maka tidak terdapat korelasi yang signifikan antara variabel dependen dan independen. (Akbar *et al.*, 2024). Dari perhitungan statistik, diperoleh koefisien korelasi yang menunjukkan seberapa kuat korelasi antarvariabel yang berkisar antara  $-1 < r < 1$  (Akbar *et al.*, 2024).

### **3.9. Etika Penelitian**

Penelitian ini dilakukan sesuai dengan pedoman etika dan norma penelitian yang ditetapkan oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, dan mengikuti Surat Keputusan Etik dengan nomor yang akan dicantumkan setelah persetujuan diperoleh. Penelitian ini telah mendapatkan izin persetujuan etika penelitian dsalam surat keputusan dengan nomor: 000.9.2/1949B/VII.01/X/2024.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan dan Saran**

Dari hasil penelitian yang dilakukan pada 88 sampel pasien gagal jantung yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2023, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Rerata hitung neutrofil absolut pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023 tergolong neutrofilia, dan rerata hitung limfosit absolut tergolong limfositosis.
2. Rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023 tergolong kategori rendah.
3. Terdapat korelasi yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2023.

#### **5.2. Saran Penelitian**

Dari penelitian ini, terdapat beberapa saran yang dapat diterapkan di penelitian selanjutnya, yaitu:

1. Peneliti dapat mengambil data fraksi ejeksi ventrikel kiri yang diukur dengan menggunakan metode pengukuran yang sama. Hal ini ditujukan untuk menghindari perbedaan keakuratan hasil ukur antarsampel.

2. Peneliti dapat menggunakan data pemeriksaan darah lengkap yang diukur pada laboratorium yang sama. Perbedaan jenis alat dan merek alat berpotensi mengurangi keakuratan hasil ukur antarsampel.
3. Peneliti dapat mempertimbangkan faktor-faktor lain yang mempengaruhi fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amin, N.F., Garancang, S., Abunawas, K., 2023. Konsep Umum Populasi dan Sampel dalam Penelitian. *Jurnal Pilar: Jurnal Kajian Islam Kontemporer* Volume 14, 103–116.
- Becher, P.M., Lund, L.H., Coats, A.J.S., Savarese, G., 2022. An update on global epidemiology in heart failure. *European Heart Journal* 43, 3005–3007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac248>
- Bekler, A., Erbag, G., Sen, H., Gazi, E., Ozcan, S., 2015. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 31, 159–163. <https://doi.org/10.12669/pjms.311.5967>
- Boralkar, K.A., Kobayashi, Y., Amsallem, M., Ataam, J.A., Moneghetti, K.J., Cauwenberghs, 2020. Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Its Trajectory in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology* 125, 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.020>
- Boulet, J., Sridhar, V.S., Bouabdallaoui, N., Tardif, J.C., White, M., 2024. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflammation Research* 73, 709–723. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01845-6>
- Bozkurt, B., Andrew J.S. Coats, Tsutsui, H., Abdelhamid, C.M., Adamopoulos, S., Albert, N., 2021. Universal Definition and Classification of Heart Failure : a Report of The Heart Failure Society of America , Heart Failure Association of the European Society of Cardiology , Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definitio 352–380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
- Brihi, J. El, Pathak, S., 2024. Normal and Abnormal Complete Blood Count With Differential. *Statpearls : Treasure Island*.
- Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., Malatino, L., 2022. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
- Castiglione, V., Aimo, A., Vergaro, G., Saccaro, L., Passino, C., Emdin, M., 2022. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Failure Reviews* 27, 625–643. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>

- Cediel, G., Codina, P., Spitaleri, G., Domingo, M., Santiago-Vacas, E., Lupón, J., Bayes-Genis, A., 2021. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.617705>
- Cesaroni, Giulia, Mureddu, Gian Francesco, Agabiti, Nera, 2021. Sex differences in factors associated with heart failure and diastolic left ventricular dysfunction: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health* 21, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10442-3>
- Chatterjee, K., 2014. *Manual of Heart failure*. Philadelphia: American Family Physician.
- Chen, C., Cong, B.L., Wang, M., Abdullah, M., Wang, X.L., Zhang, Y.H., 2018. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients. *Integrative Medicine Research* 7, 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2018.02.006>
- Cho, J.H., Cho, H.J., Lee, H.Y., Ki, Y.J., Jeon, E.S., Hwang, K.K. 2020. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure predicts in-hospital and long-term mortality. *Journal of Clinical Medicine* 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9020557>
- Curran, F.M., Bhalraam, U., Mohan, M., Singh, J.S., Anker, S.D., Dickstein, K., Doney, A.S., 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with new-onset or worsening heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure* 8, 3168–3179. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13424>
- Deek, H., Massouh, A., Davidson, P.M., 2022. Heart Failure in Lebanon: A Review of the Literature. *Jurnal Keperawatan Indonesia* 25, 17–31. <https://doi.org/10.7454/jki.v25i1.1796>
- Delcea, C., Buzea, C.A., Dan, G.A., 2019. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne* 57, 296–314. <https://doi.org/10.2478/rjim-2019-0018>
- Durmus, E., Kivrak, T., Gerin, F., Sunbul, M., Sari, I., Erdogan, O., 2015. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 105, 606–613. <https://doi.org/10.5935/abc.20150126>
- European Society of Cardiology, 2023. *The ESC Textbook of Heart Failure*, Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198891628.001.0001>
- European Society of Cardiology, 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 42, 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Feldman, D.S., Mohacsi, P., 2019. *Heart Failure; Cardiovascular Medicine*, Springer Nature Switzerland AG.



- Gao, Z., Chen, Z., Sun, A., Deng, X., 2019. Gender differences in cardiovascular disease. *Medicine in Novel Technology and Devices* 4, 100025. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2019.100025>
- Ge, Z., Li, A., McNamara, J., dos Remedios, C., Lal, S., 2019. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Failure Reviews* 24, 743–758. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09806-0>
- Groenewegen, A., Rutten, F.H., Mosterd, A., Hoes, A.W., 2020. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 22, 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
- Haryanti, D.Y.P., Sangging, P.R.A., 2023. Korelasi Antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara Berdasarkan American Joint Committee on Cancer Edisi 8 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Medula* 13, 1198–1202.
- Hu, Z., Wang, J., Xue, Y., Zhang, Q., Xu, Q., Ji, K., Yin, R., 2022. The Neutrophil-to-Albumin Ratio as a New Predictor of All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure. *Journal of Inflammation Research* 15, 701–713. <https://doi.org/10.2147/JIR.S349996>
- Inamdar, A.A., Inamdar, A.C., 2016. Heart failure: Diagnosis, management and utilization. *Journal of Clinical Medicine* 5. <https://doi.org/10.3390/jcm5070062>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013. Riset Kesehatan Dasar dalam Angka Provinsi Lampung 2013.
- Kone, A., Cherif, M.S., Prabin, D., Dumre, S.P., Doumbouya, A.I., Kapche, D.F., 2019. Modifiable predictors of severe heart failure in morocco: A descriptive study using routinely collected health data. *Pan African Medical Journal* 34. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.6.17998>
- Kosaraju, A., Goyal, A., Grigorova, Y., Makaryus, A.N., 2023. Left Ventricular Ejection Fraction [WWW Document]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
- Köse, A., Çelik, A., Altınsoy, E., Bozkurt Babus, S., Erdoğan, S., 2021. The Effect of Emergency Department Visits and Inflammatory Markers on One-Year Mortality in Patients with Heart Failure. *Cardiovascular Toxicology* 21, 49–58. <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09594-2>
- Lam, C.S.P., Arnott, C., Beale, A.L., Chandramouli, C., Hilfiker-Kleiner, D., Kaye, D.M., Ky, B., Santema, B.T., Sliwa, K., Voors, A.A., 2019. Sex differences in heart failure. *European Heart Journal* 40, 3859–3868. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>
- Lecoeur, E., Domengé, O., Fayol, A., Jannot, A.S., Hulot, J.S., 2023. Epidemiology of heart failure in young adults: a French nationwide cohort study. *European Heart Journal* 44, 383–392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac651>

- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., 2020. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal* 5, 2–7. <https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03>
- Liwang, F., Yuswar, P.W., Wijaya, E., Sanjaya, N.P., 2020. *Kapita Selektta Kedokteran*, 5th ed.
- Mescher, A.L., 2023. *Junqueira's Basic Histology : Text & Atlas*.
- Metra, M., Brutsaert, D., Dei Cas, L., Gheorghide, M., 2018. *Acute Heart Failure: Epidemiology, Classification, and Pathophysiology*, The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care. <https://doi.org/10.1093/med/9780199584314.003.0051>
- Mortaz, E., Alipoor, S.D., Adcock, I.M., Mumby, S., Koenderman, L., 2018. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Frontiers in Immunology* 9, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02171>
- Murphy, S.P., Ibrahim, N.E., Januzzi, J.L., 2020. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 324, 488–504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>
- Nurkhalis, Adista, R.J., 2020. Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Gagal Jantung. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika* 3, 104–115.
- Orakpoghenor, O., Avazi, D.O., Markus, T.P., Olaolu, O.S., 2019. Lymphocytes: A Brief Review. *Scientific Journal of Immunology & Immunotherapy* 3, 4–8.
- Pangemanan, J.A., Panda, A.L., Polii, N.C.I., Bandana, V., Posangi, I., Sunardi, A.E.P., Cahyadi, S.S., Yofrido, F.M., 2022. Korelasi antara Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio dengan Fraksi Ejeksi pada Pasien Penyakit Jantung Koroner: Studi di Sulawesi Utara, Indonesia. *e-CliniC* 11, 33–39. <https://doi.org/10.35790/ecl.v11i1.44305>
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2023. *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung*, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Pradono, J., Hapsari, D., Supardi, S., Budiarto, W., 2018. *Buku Panduan Manajemen Penelitian Kuantitatif*, Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Rahmianti, N.D., Trisna, N.P.A., 2020. Ekokardiografi pada Gagal Jantung. *Medicinus* 33, 43–47. <https://doi.org/10.56951/medicinus.v33i1.6>
- Redfield, M.M., Borlaug, B.A., 2023. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *Jama* 329, 827–838. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>
- Regitz-Zagrosek, V., 2020. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *International Journal of Heart Failure* 2, 157–181. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2020.0004>

- Rosales, C., 2018. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Frontiers in Physiology* 9, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
- Sadeghi, M.T., Esgandarian, I., Nouri-Vaskeh, M., Golmohammadi, A., Rahvar, N., Teimourizad, A., 2020. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Medicine and Pharmacy Reports* 93, 351–356. <https://doi.org/10.15386/mpr-1644>
- Sarwono, A.E., Handayani, A., 2021. *Metode Kuantitatif, Metode Kuantitatif*. UNISRI Press, Solo.
- Savarese, G., Becher, P.M., Lund, L.H., Seferovic, P., Rosano, G.M.C., Coats, A.J.S., 2022. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research* 118, 3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Schwinger, R.H.G., 2021. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 11, 263–276. <https://doi.org/10.21037/CDT-20-302>
- Song, M., Graubard, B.I., Rabkin, C.S., Engels, E.A., 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports* 11, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>
- Tamaki, S., Nagai, Y., Shutta, R., Masuda, D., Yamashita, S., Seo, M., Yamada, T., 2023. Combination of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as a Novel Predictor of Cardiac Death in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *Journal of the American Heart Association* 12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026326>
- Tromp, J., Paniagua, S.M.A., Lau, E.S., Allen, N.B., Blaha, M.J., 2021. Age dependent associations of risk factors with heart failure: Pooled population based cohort study. *The BMJ* 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n461>
- Vakhshoori, M., Nemati, S., Sabouhi, S., Yavari, B., Shakarami, M., Bondariyan, N., Emami, S.A., Shafie, D., 2023. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) prognostic effects on heart failure; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 23, 1–22. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03572-6>
- Wang, X., Fan, X., Ji, S., Ma, A., Wang, T., 2018. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. *Clinica Chimica Acta* 485, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.06.021>
- Yang, F., Zhang, L., Huang, W., Liu, D., Yang, Y., Gu, W., Shi, T., Yang, S., Chen, L., 2024. Clinical prognostic impact of C-NLR in heart failure patients with different ejection fractions: a retrospective study. *BMC Cardiovascular Disorders* 24, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03714-4>
- Zahorec, R., 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Med Journal* 112, 474–488. <https://doi.org/10.4149/BLL>

Zhang, J.L., Yang, R., Zhu, Y., Shao, Y., Ji, Y., Wang, F.F., 2023. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of in-hospital heart failure and arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 10, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1275713>