

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN
MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI ICU RUMAH SAKIT
UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG**

(Skripsi)

Oleh

Shabrina Farhana

2018011114



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

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN
MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI ICU RUMAH SAKIT
UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG**

**Oleh
Shabrina Farhana
2018011114**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

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



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

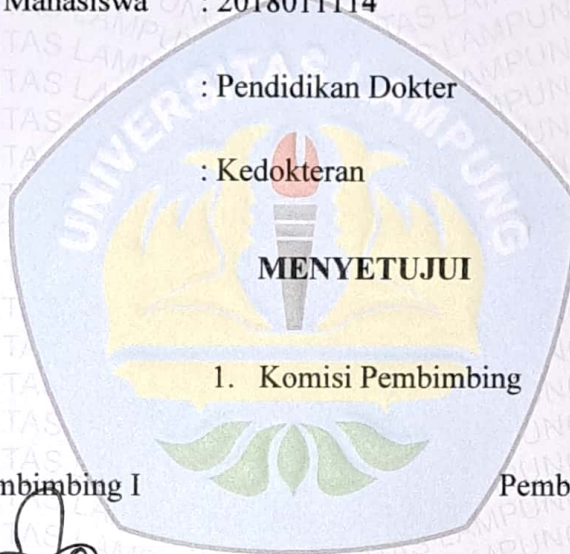
Judul Skripsi : **HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI
ICU RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR.
H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : **Shabrina Farhana**

Nomor Pokok Mahasiswa : 2018011114

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



1. **Komisi Pembimbing**

Pembimbing I

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Ari Wahyuni".

dr. Ari Wahyuni, Sp.An
NIP. 198406102009122004

Pembimbing II

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Rika Lisiswanti".

dr. Rika Lisiswanti, M.Med.Ed
NIP. 198010052008122001

2. **Dekan Fakultas Kedokteran**

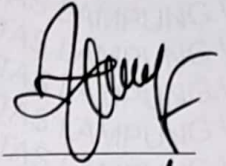


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

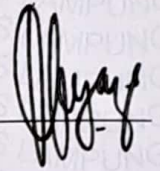
Ketua : **dr. Ari Wahyuni, Sp.An**



Sekretaris : **dr. Rika Lisiswanti, M.Med.Ed**



Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, M.Kes.,
Sp.PK(K)**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **24 April 2024**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI ICU RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG”** adalah hasil karya saya 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 dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, April 2024

Pembuat pernyataan,



Shabrina Farhana

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta, 28 Oktober 2002 dan merupakan anak kedua dari tiga bersaudara, dari Bapak Christanto Bimo Suksmono dan Ibu Ristina Yazar. Penulis memulai pendidikan di Taman Kanak-Kanak (TK) pada tahun 2005 dan selesai pada tahun 2008 di TK Baitul Maal, selanjutnya menempuh pendidikan Sekolah dasar (SD) di SDIP Baitul Maal hingga tahun 2011 lalu melanjutkan di MIN 4 Jakarta hingga tahun 2014, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di MTsN 3 Jakarta hingga tahun 2017, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 90 Jakarta hingga tahun 2020. Setelah menjalani pendidikan terakhir di tingkat SMA, penulis terdaftar sebagai mahasiswa kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2020 melalui jalur penerimaan SBMPTN. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti organisasi dalam kepengurusan PMPATD Pakis *Rescue Team* dan CIMSA Fakultas Kedokteran Unila dari tahun 2021-2023.

SANWACANA

Alhamdulillah, Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT, atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan, skripsi ini berjudul “Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Mortalitas Pasien Sepsis di ICU Rumah sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung” yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini , penulis mengucapkan terimakasih kepada semua yang memberikan masukan, bantuan, motivasi, kritik, serta saran selama proses penulisan:

1. Allah Swt. yang telah memberikan rida dan karunia-Nya, sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dan perkuliahan dengan baik.
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. dr. Ari Wahyuni, S.Ked., Sp. An., selaku pembimbing satu yang telah meluangkan waktu, memberikan nasihat, bimbingan, kritik, dan saran yang diberikan dalam proses penelitian skripsi ini.
5. dr. Rika Lisiswanti, S.Ked., M.Med.Ed., selaku pembimbing dua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, serta saran dan nasihat dalam proses penyelesaian skripsi ini.

6. dr. Putu Ristyning Ayu Sangging, S.Ked., Sp. PK(K)., M.Kes, selaku pembahas. Terima kasih atas kesediaan waktu, serta saran dan nasihat yang diberikan.
7. Dr. dr. Betta Kurniawan, S.ked., M.Kes, selaku pembimbing akademik atas waktu serta bimbingannya
8. Seluruh dosen dan staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas pengetahuan dan bimbingan yang telah diberikan selama masa preklinik penulis.
9. Seluruh karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu dalam proses pendidikan.
10. Seluruh staf RSUD Dr. H. Abdul Moeloek provinsi lampung bagian administrasi, ICU, diklat, dan rekam medik yang turut membantu dalam proses penelitian
11. Keluarga saya (Bapak Bimo, Ibu Ina, Kakak Faris, dan Farsya) yang senantiasa memberikan kasih sayang, doa, dan dukungan serta menjadi tempat bercerita dalam keseharian penulis.
12. Sahabat penulis, Syahrani Alya Murfi, yang mengisi hari-hari penulis sejak hari pertama perkuliahan. Terima kasih atas dukungan, saran, serta selalu menemani dalam keadaan apapun.
13. Kepada “Lychee”, Fathian Nur Dalillah, Madina Ghassan Nebraska, Hana Qanitah, Yashila Rahimah, Amira Nabila, dan Salsabila Dwi Irga Syarif, yang senantiasa mendukung dan memberikan semangat kepada penulis selama menjalani perkuliahan.
14. Teman-teman seperbimbingan skripsi, Alya dan Ansel yang sudah kebersamai dalam proses penyelesaian skripsi
15. Keluarga besar PMPATD Pakis *Rescue Team* atas dukungan serta bantuannya selama menjalani perkuliahan dan organisasi.
16. Divisi Organisasi Pakis yang telah menemani penulis selama kepengurusan organisasi
17. DPA 13 sebagai teman pertama penulis. Terima kasih atas dukungannya sejak awal perkuliahan

18. Sahabat SMA saya, Sarah Nara Iswari, Salma Aliya Nabila, Dwi Asri Fitriyaningrum, dan Firsya Amalia yang telah kebersamai dan mendukung penulis serta menjadi tempat keluh kesah
19. Teman-teman KKN Desa Bina Karya Jaya, Syifa, Peki, Sisil, Citra, Fariz, dan Irfan, yang memberi dukungan dan semangat kepada penulis
20. Teman-teman T20MBOSIT yang menjadi teman perjuangan selama masa pendidikan

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna untuk pembaca

Bandar Lampung, Februari 2024

Penulis,

Shabrina Farhana

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO WITH MORTALITY OF SEPSIS PATIENTS IN THE ICU OF RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG

BY

SHABRINA FARHANA

Background: Sepsis is a clinical syndrome that occurs as a complication of severe infections and is characterized by systemic inflammation and widespread tissue damage. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) as a more practical alternative, does not increase the cost of complete blood count laboratory examinations which are routinely carried out in hospitals. Several studies reported that the value of NLR was associated with clinical worsening and death in sepsis patients. This research aim to determine the relationship of neutrophil lymphocyte ratio with mortality of sepsis patients in the ICU of RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

Method: This research was a type of analytical observational study with a cross sectional method on all sepsis patients treated in the ICU at RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek. Sampling was carried out using a total sampling technique with a total of 71 adult sepsis patients in January 2021 – December 2023 in the ICU at RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Lampung taken from medical records. Analysis was carried out using the Mann Whitney alternative test.

Results: Based on the research results from a study of 71 patients, in univariate analysis the mean RNL of patients when they entered the ICU was 12.30 in living patients and 12.07 in patients who died, while the mean RNL of patients when they left the ICU was 7.66 in living patients and 17.91 in patients die. A total of 28 (39.4%) patients survived and 43 (60.6%) died. In bivariate analysis, the results showed that RNL was associated with sepsis mortality with a p-value 0.002 when the patient arrived and <0.001 when the patient left the ICU.

Conclusion: This study showed that NLR and mortality sepsis patients in ICU of RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung has a significant relationship

Keyword: mortality, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), sepsis

ABSTRAK

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI ICU RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

OLEH

SHABRINA FARHANA

Latar Belakang: Sepsis merupakan suatu sindrom klinis yang terjadi sebagai komplikasi infeksi berat dan ditandai dengan peradangan sistemik dan kerusakan jaringan yang luas. Rasio Limfosit Neutrofil (RNL) sebagai alternatif yang lebih praktis, tidak menambah biaya pemeriksaan laboratorium hitung dan pemeriksaan darah lengkap merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan di rumah sakit. Beberapa penelitian melaporkan bahwa nilai RNL dikaitkan dengan perburukan klinis dan kematian pada pasien sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dengan mortalitas pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional* pada seluruh pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik total sampling dengan jumlah pasien sepsis sebanyak 71 pasien dewasa pada bulan Januari 2021 – Desember 2023 di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung yang diambil dari rekam medis. Analisis dilakukan menggunakan uji alternatif *mann whitney* karena data tidak terdistribusi dengan normal.

Hasil: Berdasarkan hasil penelitian 71 pasien, pada analisis univariat didapatkan rerata RNL pasien saat masuk ICU 12,30 pada pasien hidup dan 12,07 pada pasien meninggal, sedangkan rerata RNL pasien saat keluar ICU didapatkan 7,66 pada pasien hidup dan 17,91 pada pasien meninggal. Sebanyak 28 (39,4%) pasien bertahan hidup dan 43 (60,6%) meninggal. Pada analisis bivariat hasil bahwa RNL berhubungan dengan mortalitas sepsis dengan *p-value* <0,001 pada saat pasien datang dan 0,034 pada saat pasien keluar dari ICU.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara RNL mortalitas pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung mempunyai hubungan yang signifikan.

Kata Kunci: mortalitas, rasio limfosit neutrofil (RNL), sepsis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| DAFTAR GAMBAR | iv |
| DAFTAR TABEL | v |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 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 | 5 |
| 1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti..... | 5 |
| 1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan..... | 5 |
| 1.4.3 Manfaat Bagi Institusi | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 Sepsis..... | 6 |
| 2.1.1 Definisi..... | 6 |
| 2.1.2 Epidemiologi | 7 |
| 2.1.3 Etiologi..... | 8 |
| 2.1.4 Patofisiologi | 9 |
| 2.1.5 Diagnosis..... | 13 |
| 2.1.6 Klasifikasi | 14 |
| 2.1.7 Tatalaksana..... | 15 |
| 2.2 Rasio Neutrofil Limfosit | 19 |
| 2.2.1 Neutrofil absolut..... | 20 |
| 2.2.2 Limfosit Absolut | 21 |
| 2.2.4 Nilai Normal Rasio Neutrofil Limfosit..... | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.5 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Sepsis | 22 |
| 2.3 Kerangka Teori..... | 25 |
| 2.4 Kerangka Konsep | 26 |
| 2.7 Hipotesis..... | 26 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 27 |
| 3.1 Desain Penelitian..... | 27 |
| 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian | 27 |
| 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian | 27 |
| 3.3.1 Populasi Penelitian | 27 |
| 3.3.2 Sampel Penelitian..... | 27 |
| 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 29 |
| 3.4.1 Kriteria Inklusi | 29 |
| 3.4.2 Kriteria Eksklusi..... | 29 |
| 3.5 Identifikasi Variabel..... | 29 |
| 3.5.1 Variabel Bebas | 29 |
| 3.5.2 Variabel Terikat | 29 |
| 3.6 Definisi Operasional..... | 30 |
| 3.7 Instrumen dan Prosedur Penelitian..... | 31 |
| 3.7.1 Instrumen Penelitian..... | 31 |
| 3.7.2 Prosedur Penelitian..... | 31 |
| 3.8 Alur Penelitian | 32 |
| 3.9 Pengolahan dan Analisis Data..... | 32 |
| 3.9.1 Pengolahan Data..... | 32 |
| 3.9.2 Analisis Data | 33 |
| 3.10 Etika Penelitian | 34 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 35 |
| 4.1 Gambaran Umum Penelitian | 35 |
| 4.2 Hasil Penelitian | 35 |
| 4.3 Analisis Univariat..... | 37 |
| 4.3.1 Rasio Neutrofil Limfosit | 37 |
| 4.3.2 Mortalitas | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4 Analisis Bivariat..... | 38 |
| 4.4.1 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Pasien saat Masuk dengan Mortalitas Pasien Sepsis di ICU..... | 38 |
| 4.4.2 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Pasien saat Keluar dengan Mortalitas Pasien Sepsis di ICU | 39 |
| 4.5 Pembahasan..... | 39 |
| 4.5.1 Karakteristik Sampel Penelitian..... | 39 |
| 4.5.2 Rasio Neutrofil Limfosit | 41 |
| 4.5.3 Mortalitas | 41 |
| 4.5.4 Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Mortalitas..... | 42 |
| 4.6 Keterbatasan Penelitian..... | 43 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 44 |
| 5.1 Kesimpulan | 44 |
| 5.2 Saran..... | 44 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 46 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 1. Hubungan antara infeksi, SIRS, dan sepsis (Bone et al., 1992)..... | 7 |
| Gambar 2. Gambaran Klinis Sepsis (Brooks, 2004)..... | 12 |
| Gambar 3. Kerangka Teori..... | 25 |
| Gambar 4. Kerangka Konsep | 26 |
| Gambar 5. Alur Penelitian..... | 32 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1. Klasifikasi Sepsis | 14 |
| Tabel 2. Definisi Operasional | 30 |
| Tabel 3. Karakteristik Pasien | 36 |
| Tabel 4. Distribusi Frekuensi Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Sepsis | 37 |
| Tabel 5. Distribusi Frekuensi Mortalitas Pasien Sepsis | 38 |
| Tabel 6. Analisis Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit saat Masuk dengan Mortalitas Pasien Sepsis..... | 38 |
| Tabel 7. Analisis Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit saat Keluar dengan Mortalitas Pasien Sepsis..... | 39 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan sebuah kondisi klinis yang timbul sebagai dampak dari infeksi yang serius, yang ditandai oleh peradangan sistemik dan kerusakan jaringan yang luas. Pada sepsis, Jaringan yang terletak jauh dari sumber infeksi pokok menunjukkan gejala inflamasi, yang meliputi pelebaran pembuluh darah, peningkatan kebocoran pada pembuluh darah kecil, dan penumpukan sel darah putih. Sepsis secara konsisten menonjol sebagai faktor paling dominan dalam tingkat mortalitas yang signifikan di berbagai kondisi penyakit yang tersebar luas di seluruh penjuru dunia. Pada tahun 2017, hampir setengah dari kematian yang terkait dengan sepsis adalah sebuah permasalahan yang timbul dari dampak trauma dan kondisi penyakit yang tidak bersifat menular, sebagaimana yang disebutkan oleh World Health Organization pada tahun 2020.

Sepsis merupakan kejadian yang sering terjadi pada individu yang sedang menjalani perawatan di Unit Perawatan Intensif (UPI), dengan hasil yang menunjukkan tingkat variasi yang signifikan. Pasien yang mengalami sepsis dapat mengalami kematian akibat progresi penyakit menjadi sepsis berat yang kemudian berkembang menjadi syok septik, atau karena timbulnya kegagalan *organ multipel* (MOF) yang menyertainya, penurunan sistem kekebalan tubuh (Angus & Van, 2013). Sebanyak sepuluh persen dari individu yang masuk ke Unit Perawatan Intensif (ICU) merupakan pasien yang mengalami sepsis. Setiap tahun, jumlah pasien yang menerima perawatan rumah sakit akibat sepsis mencapai sekitar 750.000, dengan angka kematian melebihi 200.000 jiwa. Tingkat mortalitas pada kasus sepsis berat berkisar antara 15% hingga 40%,

sementara tingkat mortalitas pada kasus syok septik berkisar antara 20% hingga 72%. Tingkat kematian yang tinggi pada sepsis, Sepsis berat dan syok septik menyoroti urgensi dalam pengenalan dini dan implementasi terapi yang efektif dan cepat guna menghindari progresifitas yang merugikan pada kesehatan pasien (Keegan & Wira, 2014).

Pada tahun 2017, data mencatat jumlah kasus sepsis mencapai 49 juta, dengan angka kematian yang terkait dengan kondisi tersebut mencapai 11 juta individu di skala global. Menurut laporan dari Organisasi Kesehatan Dunia (2020), terdapat insiden sebanyak 189 kasus pasien sepsis dewasa yang mendapat perawatan di rumah sakit setiap 100.000 orang per tahun, dengan tingkat kematian keseluruhan mencapai 26,7%. Sementara itu, tingkat kematian bagi pasien sepsis yang dirawat di Unit Perawatan Intensif (ICU) mencapai 42%. Insidensi sepsis di Indonesia belum tercatat secara pasti, tetapi berdasarkan data dari beberapa rumah sakit rujukan, prevalensi sepsis berkisar antara 15% hingga 37,2% pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif, dengan tingkat mortalitas berkisar antara 37% hingga 80%. Pada tahun 2010, di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, tercatat bahwa prevalensi pasien yang menderita sepsis di unit perawatan intensif mencapai 25% dengan tingkat mortalitas sebesar 77,3% (Arif *et al.*, 2017). Pada penelitian pada tahun 2022 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung menyatakan tingkat mortalitas pasien sepsis yang dirawat di ICU mencapai 46,3% (Putri, 2022)

Diagnosis sepsis ditegakkan dengan pemeriksaan fisik jika ada dugaan atau bukti infeksi bersamaan dengan dua atau lebih kriteria berikut, (1) “suhu $>38,3^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$, (2) nadi $>90\text{x}/\text{menit}$, (3) laju pernapasan $>20\text{x}/\text{menit}$ atau $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, (4) total hitung leukosit $< 4.000/\mu\text{L}$ atau $> 12.000/\mu\text{L}$ (Song & Soni, 2012).” Dalam proses mengindikasikan keberadaan sepsis,

biomarker berperan penting untuk menilai tingkat keparahan sepsis dan mampu mengidentifikasi perbedaan antara infeksi yang dipicu oleh bakteri, virus, atau jamur merupakan kemampuan yang signifikan dalam diagnosis medis. Dalam menentukan prognosis, biomarker memiliki beberapa peran antara lain, menentukan pilihan terapi antibiotik, mengevaluasi terapi yang diberikan dengan repons pasien, mengidentifikasi penyebab sepsis mikroorganisme, baik yang bersifat gram positif maupun gram negatif, serta proyeksi terhadap kemungkinan komplikasi atau disfungsi organ pada pasien yang mengalami kondisi sepsis (Pierrakos & Vincent, 2010).

Pada sepsis, kultur darah hingga saat ini masih menjadi “*Gold standard*” untuk mengkonfirmasi keberadaan sepsis. Namun, waktu yang dimiliki klinisi terbatas, proses menantikan hasil kultur darah, yang memakan waktu yang cukup lama, diperlukan. (Mancini, 2015). Selain itu positif palsu juga dapat ditimbulkan dari hasil pemeriksaan kultur darah karena keberadaan organisme yang merupakan kontaminan kulit (Darwis & Probosuseno, 2019).

Berbagai biomarker digunakan untuk menilai prognosis pada sepsis. *C-reactive protein* (CRP) dan *procalcitonin* (PCT) merupakan contoh biomarker inflamasi sistemik. *Procalcitonin* (PCT) dan CRP merupakan suatu biomarker sepsis. Kedua biomarker tersebut dapat meningkat ketika terjadinya infeksi dalam waktu 24 hingga 36 jam (Dharaniyadhewi *et al.*, 2017). Namun, kedua parameter tersebut memiliki keterbatasan, terutama dalam hal biaya yang cenderung lebih tinggi dan tidak umum dilakukan. Oleh karena itu, peneliti-peneliti mulai beralih ke parameter yang lebih sederhana, seperti Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) sebagai alternatif yang lebih praktis (Gurol *et al.*, 2015). RNL adalah biomarker sederhana untuk inflamasi. RNL menunjukkan keseimbangan antara respon imun bawaan dan adaptif dan merupakan indikator yang sangat baik dari peradangan dan stres secara bersamaan (Zahorec, 2021) Beberapa penelitian melaporkan bahwa peningkatan RNL dalam darah tepi berhubungan dengan prognosis yang buruk. RNL memiliki

sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan CRP (Gurol *et al.*, 2015). Selain itu penghitungan RNL pemeriksaan laboratorium untuk menghitung darah lengkap yang secara rutin dilakukan di Rumah Sakit tidak akan menimbulkan tambahan biaya (Mahadewi *et al.*, 2022). Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2018 di Rumah Sakit Adam Malik, pasien sepsis dengan nilai RNL yang tinggi cenderung mengalami *early death* (<5 hari) dibanding pasien dengan nilai RNL rendah (Lubis *et al.*, 2021).

Dari analisis yang disajikan, keinginan peneliti terfokus pada eksplorasi keterkaitan antara Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan tingkat kematian pada individu yang mengalami sepsis yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan gambaran diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan mortalitas pada pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan mortalitas pada pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata nilai RNL pada pasien sepsis saat masuk ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung
2. Mengetahui rerata nilai RNL pada pasien sepsis saat keluar ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung
3. Mengetahui mortalitas pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan peneliti mengenai hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan mortalitas pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung sehingga peneliti tetap mendekati perkembangan terbaru dalam bidang mereka.

1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam mengidentifikasi prognosis pasien dengan adanya pemeriksaan yang rutin, murah, dan cepat serta dapat menjadi prediktor awal untuk prognosis pasien dalam meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Studi ini bertujuan untuk memperluas literatur dan mengkaji perpustakaan dalam lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, khususnya mengenai korelasi antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dan mortalitas pada pasien yang menderita sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung .

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

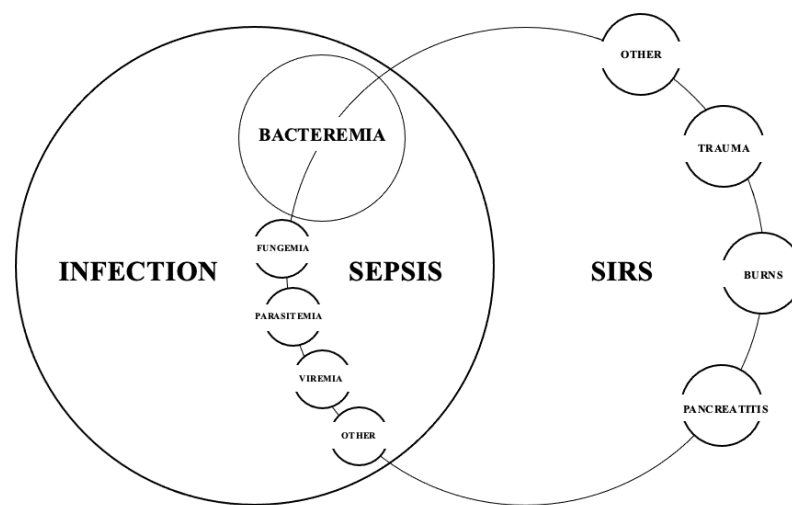
2.1.1 Definisi

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) adalah respons tubuh terhadap inflamasi sistemik yang melibatkan dua atau lebih dari kondisi berikut: suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$, frekuensi pernapasan >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, denyut jantung >90 kali/menit, jumlah sel darah putih $>12.000/\text{mm}^3$ atau $<4.000/\text{mm}^3$ atau lebih dari 10% dari sel darah putih berupa batang (Angus & Van, 2013)

Sepsis, sebuah kondisi yang merupakan penanda SIRS yang dapat diatributkan pada infeksi yang terkonfirmasi, menandai tahap terminal dari sejumlah proses yang melibatkan respon inflamasi, sistem kekebalan tubuh, proses koagulasi darah, dan regulasi neuroendokrin. Secara definisi sepsis dibagi menjadi Beberapa situasi medis mencakup bakterimia atau fungimia, infeksi, respons inflamasi sistemik (SIRS), sepsis, sepsis berat, syok sepsis(Kang-Birken, 2014).

Sepsis berat terjadi ketika sepsis disertai dengan disfungsi organ dan hipoperfusi jaringan, yang dapat dilihat dari hipotensi yang disebabkan oleh infeksi, peningkatan "Konsentrasi laktat dalam darah atau pengurangan volume urine yang signifikan." Ketika terjadi syok septik, individu mengalami penurunan tekanan darah yang persisten walaupun telah menerima terapi cairan yang adekuat, memerlukan intervensi

vasopresor guna menjaga tekanan darah serta perfusi organ yang memadai. Syok septik terjadi ketika pasien mengalami penurunan tekanan darah sistolik >40 mmHg, tekanan darah sistolik <90 mmHg, atau *mean arterial pressure* (MAP) <60 mmHg, dan tidak ada penyebab hipotensi lain yang dapat diidentifikasi. Hipoperfusi jaringan yang disebabkan oleh sepsis adalah kondisi di mana hipotensi terjadi sebagai akibat infeksi, peningkatan kadar laktat, atau oliguria (Angus & Van, 2013; Dellinger *et al.*, 2013; Kasper *et al.*, 2016).



Gambar 1. Hubungan antara infeksi, SIRS, dan sepsis (Bone *et al.*, 1992)

2.1.2 Epidemiologi

Sepsis menimbulkan dampak terhadap sekitar 1,7 juta individu dewasa di Amerika Serikat tiap tahunnya, dengan potensi serius untuk mengakibatkan lebih dari 250.000 kasus fatal. Penelitian-penelitian berbagai telah memperkirakan bahwa sepsis terjadi pada sekitar 30% hingga 50% dari pasien rawat inap yang akhirnya meninggal dunia. Tingginya beban penyakit sepsis ini dan keyakinan bahwa banyak kematian yang terkait dengan sepsis dapat dicegah dengan perawatan yang lebih baik, telah mendorong berbagai inisiatif untuk meningkatkan penanganan sepsis di rumah sakit di seluruh dunia (Rhee *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2014)

Pada tahun 2017, diare dan infeksi saluran pernapasan bawah merupakan faktor paling signifikan dalam kejadian sepsis dan mortalitas yang terkait dengannya, dengan jumlah kasus yang mencapai 9,2 hingga 15 juta dan sekitar 1,8 hingga 2,8 juta per tahun secara berurutan. Meskipun demikian, penyakit tidak menular terus mengalami peningkatan; Pada tahun 2017, sekitar 33% dari keseluruhan kasus sepsis dan hampir 50% dari total kematian yang terkait dengan sepsis dapat ditarik hubungannya dengan cedera atau kondisi penyakit kronis (World Health Organization, 2023).

2.1.3 Etiologi

Pada umumnya Sepsis, sebuah kondisi yang disebabkan oleh infeksi bakteri, memiliki kemungkinan juga untuk dipicu oleh virus atau jamur. Mikroorganisme yang umum dijumpai pada individu dewasa yang mengidap sepsis meliputi *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Selain itu, juga sering ditemukan spesies *Enterococcus*, *Klebsiella*, dan *Pseudomonas*. Secara umum, Sepsis adalah konsekuensi dari interaksi yang kompleks antara dampak toksik yang langsung ditimbulkan oleh mikroorganisme penyebab infeksi serta disfungsi yang terjadi dalam respon inflamasi tubuh yang normal terhadap infeksi yang bersangkutan (Caterino & Kahan, 2012)

Bagi pasien yang terinfeksi di ICU, infeksi saluran pernafasan merupakan jenis infeksi yang paling umum terjadi (64%). Hasil dari pemeriksaan mikrobiologi menunjukkan bahwa 62% isolat merupakan bakteri gram negatif (terutama *Pseudomonas spp.* dan *Escherichia coli*), 47% merupakan bakteri gram positif (terutama *Staphylococcus aureus*), dan 19% merupakan jamur (terutama *Candida spp.*), dengan beberapa kultur menunjukkan adanya campuran mikroba (Kasper *et al.*, 2016).

Lipopolisakarida (LPS) memainkan peran yang signifikan dalam patogenesis sepsis. Lipopolisakarida memiliki kapasitas untuk memicu pelepasan mediator proinflamasi yang dapat menginduksi respons inflamasi secara sistemik dan menyebabkan kerusakan pada jaringan. Dari perspektif yang berbeda, peptidoglikan, sebuah konstituen dari struktur dinding sel mikroorganisme, memiliki kemampuan untuk memicu pelepasan sitokin yang memainkan peran penting dalam fenomena agregasi trombosit. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

2.1.4 Patofisiologi

Bakteri sering diidentifikasi sebagai agen patogen yang terkait dengan sepsis dalam konteks medis. Proses patofisiologi terkait sepsis dapat terjadi sebagai akibat dari interaksi dengan komponen membran luar bakteri gram negatif “seperti lipopolisakarida, lipid A, atau endotoksin) atau bakteri gram positif (seperti asam lipoteikoid, peptidoglikan), serta oleh jamur, virus, dan komponen parasit lainnya." (Caterino & Kahan, 2012)

Berbeda dengan infeksi yang bersifat sederhana dan terlokalisasi, sepsis adalah gangguan yang melibatkan banyak aspek dalam keseimbangan sistem kekebalan antara respons inflamasi dan anti-inflamasi. Kondisi ini melibatkan peningkatan r pro-inflamasi serta anti-inflamasi memiliki potensi untuk memicu pelepasan sitokin, mediator, dan molekul patogen terkait ke dalam sistem tubuh, yang pada akhirnya dapat memicu aktivasi proses koagulasi dan kaskade inflamasi (Jarczak *et al.*, 2021).

Pada kaskade inflamasi, Mikroorganisme yang menyebabkan sepsis, khususnya bakteri gram negatif, akan mengeluarkan endotoksin ke dalam plasma. Endotoksin ini kemudian berinteraksi dengan *Lipopolisakarida Binding Protein* (LBP). Ikatan ini akan membentuk

kompleks Setelah itu, akan terjadi penempelan pada reseptor CD4 yang terletak di permukaan monosit, makrofag, dan neutrofil, yang menyebabkan aktivasi dari sel-sel tersebut. Sel-sel yang teraktivasi, salah satunya adalah neutrofil. Sepsis seringkali memicu aktivasi berlebihan dari neutrofil, yang dapat menghasilkan reaksi inflamasi yang merusak jaringan tubuh, termasuk organ vital seperti paru-paru, hati, dan ginjal. “Neutrofil akan melepaskan mediator inflamasi atau sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, interferon gamma, dan *platelet activating factor* (PAF).” Kelebihan neutrofil dalam jumlah yang bertambah serta respons inflamasi yang berlebihan dapat menginduksi kerusakan jaringan yang substansial dan potensial mengakibatkan kegagalan berfungsinya beragam organ (Jarczak *et al.*, 2021).

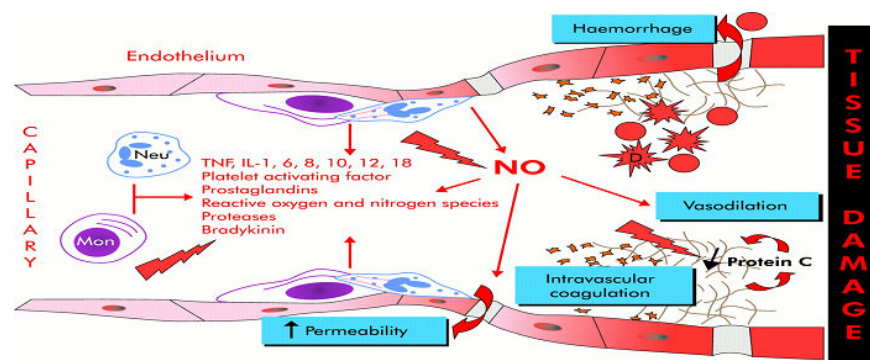
Sitokin proinflamasi ini akan memengaruhi beberapa organ dan sel, termasuk hipotalamus yang dapat menyebabkan demam, takikardi, dan takipnea. Hipotensi terjadi karena mediator inflamasi juga mempengaruhi dinding pembuluh darah, menginduksi sintesis *Nitric oxide* (NO). *Nitric oxide* (NO) yang berlebihan dapat menyebabkan vasodilatasi dan kebocoran plasma kapiler. Kondisi ini dapat mengakibatkan hipoksia pada sel-sel yang jika berlangsung lama dapat menyebabkan disfungsi organ. Hal tersebut umum terjadi pada syok septik yang tidak ditangani segera dengan baik (Jarczak *et al.*, 2021).

Sitokin proinflamasi tersebut akan memiliki dampak pada sejumlah organ dan sel dalam tubuh, termasuk hipotalamus, yang dapat menginduksi terjadinya demam, peningkatan denyut jantung, dan pernapasan yang cepat. Hipotensi disebabkan oleh pengaruh mediator inflamasi terhadap dinding pembuluh darah, yang merangsang produksi *Nitric oxide* (NO). Kadar *nitric oxide* (NO) yang terlampaui tinggi mungkin menginduksi perluasan pembuluh darah dan

kerapuhan kapiler plasma. Kondisi ini dapat mengakibatkan hipoksia pada sel-sel yang dibiarkan berlangsung dalam jangka waktu yang signifikan, kondisi ini berpotensi menginduksi kerusakan fungsional pada organ tubuh. Keadaan ini seringkali termanifestasi dalam kasus syok septik yang tidak mendapat intervensi medis tepat waktu. (Jarczak *et al.*, 2021).

Selain menimbulkan respons inflamasi sistemik, sistem koagulasi dan fibrinolisis juga terganggu oleh sepsis. “Paparasi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 akan menyebabkan kerusakan pada endotel, yang mengakibatkan migrasi neutrofil dan adhesi platelet pada lokasi cedera.” Lisosim akan dikeluarkan oleh neutrofil yang melekat dengan sel endotel akan mengakibatkan kerusakan pada lapisan endotel, menyebabkan terbukanya dinding endotel. Radikal bebas (NO) yang dibawa oleh neutrofil akan mempengaruhi oksigenasi mitokondria, akibatnya endotel menjadi nekrosis. Kerusakan endotel yang berlebihan dapat menginduksi atau mengaktifkan *Tissue Factor* (TF), yang merupakan inisiator dari jalur koagulasi ekstrinsik. Ini menghasilkan produksi trombin dan fibrin. Selain itu, trombin juga berpengaruh terhadap sel-sel endotel, makrofag, dan monosit, mengakibatkan peningkatan pelepasan faktor jaringan (TF) dan faktor nekrosis tumor- α (TNF- α). Selain itu, trombin juga memicu proses degranulasi pada sel-sel mast, yang berdampak pada peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan timbulnya kebocoran kapiler. (Jarczak *et al.*, 2021).

Ketika terjadi aktivasi pada mekanisme koagulasi, upaya juga dilakukan oleh tubuh untuk menginisiasi sistem fibrinolisis dengan tujuan menghindari terjadinya pembekuan darah yang berlebihan. Dalam kondisi sepsis, TNF- α berdampak pada sistem antikoagulasi intrinsik tubuh, menghambat fungsi antitrombin III, protein C, protein S, *Tissue Factor Protein Inhibitor* (TFPI), serta *Plasminogen Activator Inhibitor-I* (PAI-I). Akibatnya, bekuan yang terbentuk tidak dapat didegradasi dengan baik. Hal ini mengakibatkan pembentukan fibrin terus bertambah di dalam pembuluh darah, membentuk sumbatan yang menghambat aliran darah ke sel-sel, dan akhirnya dapat menyebabkan kegagalan organ (Jarczak *et al.*, 2021).



Gambar 2. Gambaran Klinis Sepsis (Brooks, 2004)

Limfosit merupakan Sel-sel imun yang menunjukkan disfungsi dalam regulasi apoptosis adalah yang paling menonjol dalam penelitian ini. Proses apoptotic pada limfosit termanifestasi di berbagai organ limfoid, termasuk lien dan timus, yang berkontribusi pada penurunan efektivitas limfosit pada individu yang mengalami sepsis. Selain itu, sel limfosit cenderung bermigrasi dari darah perifer ke jaringan, khususnya ke tempat-tempat yang terinfeksi atau terpapar agen infeksius. Sebagai respons terhadap infeksi, limfosit dapat berpindah ke tempat-tempat tertentu untuk melawan patogen, yang pada akhirnya mengurangi jumlah limfosit dalam darah perifer (Farkas, 2020)

2.1.5 Diagnosis

Diperlukan penilaian yang akurat, pengumpulan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, analisis laboratorium, dan evaluasi status hemodinamik pada penegakkan diagnosis sepsis. Evaluasi fungsi organ dapat dilakukan dengan menggunakan Skor SOFA, yang mencakup fungsi pernapasan, koagulasi, hepatic, sistem saraf pusat, dan ginjal (Putra, 2019). Pada pemeriksaan fisik, tanda-tanda sepsis meliputi peningkatan suhu tubuh di atas 38,3°C, denyut jantung lebih dari 90 kali per menit, peningkatan frekuensi pernapasan, perubahan kesadaran seperti kelemahan, kegelisahan, atau kebingungan, serta kemungkinan adanya edema. Beberapa pemeriksaan laboratorium juga dapat dilakukan untuk membantu diagnosis sepsis antara lain pemeriksaan darah lengkap, urinalisis, gambar koagulasi, kadar Berikut adalah sejumlah unsur biokimia dan parameter klinis yang meliputi glukosa, urea dalam darah, nitrogen, kreatinin, elektrolit, asam laktat, fungsi hepatic, analisis gas darah, dan penanaman kultur bakteri (Hermawan, 2014).

Panduan Internasional untuk Manajemen Sepsis Berat dan Syok Septik yang diterbitkan pada tahun 2016 oleh *Surviving Sepsis Campaign*. menyatakan diagnosis sepsis dapat dilakukan dengan mengukur skor qSOFA yang terdiri dari Perubahan status mental, Penurunan tekanan darah sistolik hingga kurang dari 100 mm Hg, Kecepatan pernapasan lebih besar dari 22 napas/menit. “Diagnosis sepsis memiliki kriteria klinis yang spesifik yaitu *Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score* dengan poin ≥ 2 . Untuk mendiagnosis syok septik, terdapat hipotensi yang menetap dan diperlukannya terapi vasopresor untuk mempertahankan mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg, serta serum laktat > 2 mmol/L-1 (18 mg dL- 1), meskipun sudah dilakukan resusitasi cairan yang cukup.” Jika terjadi peningkatan sebesar minimal dua poin pada skor SOFA, maka terdapat peningkatan signifikan dalam risiko kematian di lingkungan

rumah sakit, dengan peningkatan minimal sepuluh persen. Jika terdapat pencapaian kriteria syok septik, maka tingkat risiko kematian dapat mencapai empat puluh dua persen (Giesen & Singer, 2018; Gyawali et al., 2019).

2.1.6 Klasifikasi

Tabel 1. Klasifikasi Sepsis

| Kriteria | Gejala |
|----------------------------|---|
| SIRS | <ul style="list-style-type: none"> a. Suhu tubuh > 38° C atau 36° C b. Nadi > 90/menit c. Laju Pernapasan > 20/menit atau PaCO₂ < 4,27 kPa d. Leukosit > 12.000/mm³ atau < 4000/mm³ atau neutofil imatur > 10% |
| Sepsis | SIRS dengan suspek infeksi |
| Sepsis Berat & Syok Sepsis | <ul style="list-style-type: none"> a. SBP < 90mmHg atau MAP < 70 mmHg minimal selama 1 jam walaupun telah dilakukan resusitasi adekuat atau vasopresor b. Output urin < 0,5 ml/kg/jam untuk 1 jam walaupun telah diberikan resusitasi yang adekuat c. PaO₂/FiO₂ < 250 pada adanya kelainan organ atau kelainan system yang lain atau < 200 jika hanya paru yang mengalami disfungsi d. Penghitungan platelet < 80000/mm³ atau turun sebanyak 50% dari harga awal selama 3 hari e. Asidosis metabolik pH < 7,30 atau defisit basa > 5,0 mmol/L Level laktat > 1,5 kali dari normal. |
| MODS | Kerusakan pada lebih dari satu organ yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk menjaga keseimbangan dalam tubuh tanpa intervensi. |

(Gül et al., 2022)

Sepsis berat adalah kondisi sepsis dengan terdapatnya gangguan pada organ, penurunan aliran darah, atau tekanan darah rendah dapat menyebabkan gangguan perfusi. Terjadinya ketidakseimbangan perfusi ini juga bisa diindikasikan oleh peningkatan asidosis laktat, penurunan produksi urin, atau perubahan tiba-tiba dalam kesadaran mental. Syok sepsis terjadi ketika sepsis menginduksi keadaan syok,

yang ditandai dengan hipotensi yang persisten bahkan setelah pemberian resusitasi cairan dilakukan. Syok sepsis dapat berkembang menjadi lebih buruk yang disebut MODS (Multiple Organ Dysfunction) yaitu terganggunya fungsi beberapa organ, seperti paru-paru, ginjal, kulit, dan hati apabila tidak segera ditangani dengan baik, (Angus & Van, 2013).

2.1.7 Tatalaksana

Kadar laktat pasien harus diukur dalam satu jam pertama. Jika laktat awal melebihi 2 mmol/L, maka perlu dilakukan pengukuran ulang dalam satu jam. Pengambilan kultur harus dilakukan sebelum pemberian antibiotik spektrum luas dalam satu jam. Jika pasien mengalami hipotensi atau memiliki kadar laktat lebih dari 4 mmol/L, pemberian cairan kristaloid intravena sebanyak 30 mL/kg harus segera dimulai. Jika hipotensi tetap berlanjut selama atau setelah resusitasi cairan, vasopresor harus memberikan upaya yang diperlukan bertujuan untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) pada level yang tidak kurang dari 65 mmHg. (Levy *et al.*, 2018).

Memberikan jumlah yang sesuai dari vasopresor pada tahap awal dapat mengatasi keadaan syok vasodilator dan memelihara perfusi jaringan yang adekuat. Pedoman dari Surviving Sepsis Campaign merekomendasikan target awal *mean artery pressure* (MAP) sekitar 65 mmHg untuk menjaga perfusi organ yang kritis. Namun, pada pasien dengan riwayat hipertensi kronis atau yang sebelumnya mengalami hipotensi relatif, MAP sekitar 85 mmHg dalam 24 jam pertama telah "Terhubung dengan peningkatan potensi kejadian yang mengakibatkan kematian." Oleh karena itu, penargetan MAP harus disesuaikan secara individual berdasarkan kondisi pasien (Lee *et al.*, 2019).

Resusitasi cairan pada saat sepsis merupakan hal yang sangat penting untuk pengobatan hipoperfusi dan disfungsi organ terkait. Setelah resusitasi cairan awal, pemberian cairan tambahan harus dipandu oleh penilaian ulang status hemodinamik pasien dengan pemeriksaan klinis dan variabel fisiologis. Pada pasien dengan peningkatan laktat, resusitasi cairan harus diberikan sampai laktat kembali normal. Peningkatan laktat mungkin menunjukkan hipoksia jaringan dan berhubungan dengan hasil akhir yang buruk (Casserly *et al.*, 2015)

Pengendalian sumber infeksi juga memiliki tingkat penting dalam pengobatan pasien dengan sepsis. Hal ini memerlukan diagnosis yang cepat terhadap infeksi mendasari yang dapat memicu respons imun yang mengancam jiwa. Pengendalian sumber infeksi dapat mencakup tindakan seperti pengangkatan benda asing yang terinfeksi, seperti kateter urin, kateter intravaskular, kanula dialisis peritoneal, sendi prostetik, cangkok pembuluh darah, dan katup mekanis. Insisi dan drainase abses kulit, serta tindakan drainase terbuka atau perkutan pada abses intra-abdomen, juga mungkin diperlukan untuk mencapai pengendalian sumber yang memadai. Pada kasus fasciitis nekrotikans, kecepatan intervensi bedah berhubungan langsung dengan tingkat mortalitas dan tingkat kehilangan jaringan yang lebih luas. Infeksi intra-abdomen, seperti perforasi lambung, usus iskemik atau volvulus, kolangitis, dan kolesistitis, juga memerlukan intervensi bedah lebih lanjut. Identifikasi dan penanganan yang sebaiknya dilakukan dalam waktu 6 hingga 12 jam setelah diagnosis (Rhodes *et al.*, 2017; Bloos *et al.*, 2014)

2.1.8 Mortalitas Pasien Sepsis

Meningkatnya tingkat keparahan sepsis secara signifikan korelasi dengan peningkatan angka kematian pada pasien. Ada sejumlah faktor yang berkontribusi pada perburukan status klinis dan mortalitas individu yang menderita sepsis. Faktor Risiko Mortalitas pada sepsis adalah sebagai berikut:

a. Usia

Individu yang berusia muda umumnya menunjukkan respons inflamasi yang lebih efisien daripada individu yang berusia lanjut. Di Amerika Serikat Individu yang berusia di atas 65 tahun yang menderita sepsis berat terdapat lebih dari 60%, dan angka kejadian sepsis pada populasi ini diperkirakan akan terus meningkat. Pada penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi, ditemukan bahwa rata-rata usia penderita sepsis adalah 49,29 tahun (Yessica, 2015)

Angka kejadian sepsis berat meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia lebih dari 100 kali lipat. “Angka kejadian sepsis berat adalah 0,2 dari 1000 populasi pada anak-anak, 5,3 dari 1000 populasi pada pasien berusia 60-64 tahun, dan mencapai 26,2 dari 1000 populasi pada pasien yang berusia di atas 85 tahun.” Angka mortalitas juga mengalami peningkatan yang drastis dengan tingkat kematian sebesar 10% pada anak-anak, 26% pada pasien berusia 60-64 tahun, dan 38% pada pasien yang berusia di atas 85 tahun (Angus & Van, 2013)

b. Jenis Kelamin

Mortalitas perempuan memiliki tingkat kehadiran yang lebih tinggi dalam populasi pasien daripada laki-laki. yaitu dengan presentase 9,4% lebih tinggi (Nachtigall *et al.*, 2011). Pasien sepsis dan syok sepsis dengan jenis kelamin perempuan yang meninggal 10% lebih banyak dibanding dengan pasien dengan jenis kelamin laki – laki (Vivianni, 2016)

Secara umum, perempuan yang masuk ke *Intensive Care Unit* (ICU) cenderung Memiliki nilai rendah dalam penilaian *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Penyebab sepsis pada pasien perempuan biasanya berkaitan dengan infeksi saluran kemih, sementara pada laki - laki, sepsis sering kali disebabkan oleh pneumonia (Suwondo, 2015)

c. Penyakit Komorbid

Komorbiditas adalah keberadaan penyakit tambahan Selain gangguan kesehatan primer yang berpotensi mempengaruhi keadaan individu. Kehadiran berbagai komorbiditas dapat memperburuk kondisi kesehatan pasien. Aktivasi sistem pembekuan darah saat terjadi sepsis dapat bervariasi dalam tingkat keparahan dan memiliki potensi untuk menyebabkan *disseminated intravascular coagulation* (DIC), yang pada akhirnya dapat evolusi menjadi sindrom disfungsi multiorgan (MODS). MODS adalah sindrom klinis yang ditandai oleh perkembangan disfungsi fisiologis yang progresif dari ringan hingga berat (Irvan *et al.* 2018)

Pasien sepsis yang menjalani perawatan di ICU cenderung memiliki komorbid yang lebih banyak dibanding yang tidak menjalani perawatan di ICU. Ini terlihat dalam nilai Skor Indeks Komorbiditas Charlson (*Charlson Comorbidity Index*, CCI) Orang-orang yang menerima perawatan memiliki tingkat yang lebih tinggi daripada mereka yang tidak mendapat perawatan di ICU. Tingkat kematian di antara pasien sepsis yang dirawat di ICU juga cenderung tinggi, dan Tingkat ini mengalami peningkatan sejalan dengan kenaikan nilai CCI, baik yang tergolong dalam kategori nol, rendah, sedang, atau tinggi “(39,4%, 51,6%, 55,9%, dan 54,3% secara berturut-turut) (Vivianni, 2016).”

Pada penelitian di Singapura menemukan bahwa mayoritas pasien sepsis di unit perawatan intensif (ICU) memiliki komorbiditas, dengan penyakit “ginjal kronis (28,5%), kanker (23,7%), dan diabetes melitus (22,0%) menjadi komorbiditas yang paling umum terjadi.”(Yang *et al*, 2010)

d. Intervensi Medis

Salah satu tindakan medis yang sering diberikan kepada pasien dengan sepsis di unit perawatan intensif (ICU) adalah “penerapan ventilator mekanik (79,8%), vasopresor (65,3%), profilaksis trombotik (42,7%),

nutrisi parenteral (33,7%), dan terapi penggantian ginjal (RRT) (20,2%).” Pemanfaatan ventilator mekanik menunjukkan Odds Ratio (OR) yang paling tinggi dalam kaitannya dengan peningkatan potensi fatalitas pada pasien yang menderita sepsis. Sementara itu, penerapan vasopresor seperti norepinefrin, epinefrin, dan fenilefrin juga berkorelasi dengan peningkatan risiko kematian pada pasien sepsis (Engel C *et al.*, 2007)

2.2 Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) merupakan sebuah indikator laboratorium yang memiliki kemungkinan sebagai prediktor terjadinya infeksi aliran darah atau bakteremia pada individu yang diduga mengalami infeksi yang bersumber dari lingkungan masyarakat. Bakteremia, yang merupakan keadaan di mana bakteri hidup berkembang biak dalam sirkulasi darah, mengenai kira-kira 1% dari keseluruhan populasi pasien yang menjalani perawatan di fasilitas kesehatan. Pasien yang terkena infeksi aliran darah menunjukkan proyeksi yang lebih tidak menguntungkan dibandingkan dengan pasien kontrol yang hasil kultur darahnya menunjukkan ketiadaan infeksi, sehingga pentingnya tindakan segera dalam penanganan menjadi sangat ditekankan demi peningkatan proyeksi kesehatan pasien. Infeksi bakteri memiliki potensi untuk menginduksi reaksi inflamasi sistemik yang sering ditemukan disertai peningkatan suhu tubuh. Meskipun demam merupakan manifestasi klinis yang sering dijumpai pada pasien yang menjalani perawatan di fasilitas kesehatan, hanya segelintir dari mereka yang akhirnya menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan kultur darah (Yullyantara *et al.*, 2019)

Nilai Rasio Neutrofil terhadap Limfosit (RNL) diperoleh Dengan memperhitungkan rasio absolut neutrofil terhadap jumlah limfosit (RNL), kita dapat memperoleh sebuah metrik yang dapat digunakan sebagai penanda untuk mengevaluasi keadaan peradangan sistemik. Hal ini dikarenakan kedua parameter tersebut dianggap memiliki signifikansi dalam konteks imunologi dan proses peradangan. Peradangan memegang peran signifikan dalam proses

proliferasi, angiogenesis, dan metastasis, yang semuanya memiliki kontribusi penting dalam patogenesis serta perkembangan penyakit kanker. RNL telah terbukti berperan sebagai prediktor dalam prognosis penyakit, baik yang berkaitan dengan peradangan kronis maupun akut, bahkan ketika jumlah sel darah putih berada dalam batas normal (Martins et al., 2020).

Berdasarkan teori di atas, maka rumus RNL dapat diuraikan sebagai berikut:

$$\text{RNL (sel/}\mu\text{l)} = \frac{\text{Jumlah Neutrofil Absolut (ANC)}}{\text{Jumlah Limfosit Absolut (ALC)}}$$

2.2.1 Neutrofil absolut

Neutrofil yakni sel yang menonjol dalam memberikan respon terhadap infeksi akut adalah jenis sel yang memainkan peran sentral dalam sistem kekebalan tubuh. Neutrofil menunjukkan kecakapan yang lebih cepat dalam menanggapi peradangan dan trauma jaringan jika dibandingkan dengan kohort sel darah putih yang lain. Ada dua bentuk neutrofil yang berbeda, yaitu segmen dan stab. Segmen adalah bentuk matang atau matur dari neutrofil, sedangkan stab adalah bentuk imatur yang dapat berkembang dengan cepat dalam respons terhadap infeksi akut. Neutrofil merupakan jenis sel darah putih yang paling melimpah di dalam sirkulasi darah perifer. Masa hidup neutrofil dalam sirkulasi darah adalah sekitar 10 jam. Kira-kira separuh dari total neutrofil yang terdapat dalam sirkulasi perifer tubuh manusia bersifat adheren pada endotel dinding pembuluh darah. Neutrofil memiliki kemampuan untuk bermigrasi ke jaringan yang mengalami peradangan sebagai respons terhadap faktor kimotaktik. Di dalam jaringan, neutrofil berperan dalam proses migrasi, fagositosis (menelan dan menghancurkan patogen), serta destruksi jaringan yang terinfeksi atau rusak (Andika, 2019)

Menurut Tahany (2017) nilai total neutrofil dalam darah, yang disebut juga sebagai *Absolute Neutrophil Count* (ANC) mencakup jumlah neutrofil imatur dan neutrofil matang yang beredar dalam darah

perifer. Kenaikan ANC biasanya terjadi saat terjadi infeksi bakteri. Jumlah ANC Leukosit dapat dihitung dengan melakukan penjumlahan dari proporsi persentase segmen dan batang, diikuti dengan perkalian hasilnya dengan total jumlah leukosit. Rumus perhitungan ANC dapat dijabarkan sebagai berikut:

$$\text{ANC} = \text{Neutrofil (\%)} \times \text{Jumlah leukosit (sel/\mu l)}$$

Jumlah normal total leukosit “Pada orang dewasa berkisar 3.200 – 10.000 (sel/ μ l). Sekitar 36% hingga 73% diantaranya terdapat neutrofil matur yang beredar di dalam darah perifer. Nilai normal ANC atau jumlah neutrofil absolut berkisar sekitar 8.740 sel/ μ l (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).”

2.2.2 Limfosit Absolut

Limfosit adalah komponen penting dalam respons kekebalan tubuh dan asalnya dari sel punca hematopoietik. Sel induk limfoid umum mengalami diferensiasi dan ekspansi menjadi dua jenis sel, yaitu sel B, yang bertanggung jawab dalam merespon secara humoral melalui produksi antibodi, dan sel T, yang mengalami maturasi dalam timus untuk memediasi respon imunitas seluler. Limfosit yang telah mencapai tahap kematangan umumnya menunjukkan ciri-ciri morfologis yang meliputi dimensi yang kecil dan sitoplasma yang cenderung berwarna kebiruan. Dalam sirkulasi perifer, mayoritas limfosit merupakan sel T (sekitar 70%), yang ditandai dengan kepadatan sitoplasma yang lebih tinggi dan jumlah granula yang lebih besar jika dibandingkan dengan sel B. Pematangan sel limfosit terutama terjadi di dua lokasi utama, yakni sumsum tulang untuk sel B dan timus untuk sel T. Proses ini juga melibatkan kelenjar getah bening, hati, limpa, serta bagian-bagian sistem retikuloendotelial (RES) lainnya (Andika, 2019).

Menurut Hamad & Mangla (2022) jumlah limfosit absolut atau disebut juga dengan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) merupakan hasil dari perkalian jumlah total leukosit dengan persentase limfosit yang terdapat dalam sirkulasi darah perifer. Rumus ALC dapat dijabarkan sebagai berikut:

$$\text{ALC (sel/}\mu\text{l)} = \text{Limfosit (\%)} \times \text{Jumlah leukosit (sel/}\mu\text{l)}$$

ALC “memiliki nilai normal yang berkisar 800 – 4.000 sel/ μ l atau sekitar 15% hingga 45% dari total leukosit dalam tubuh (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).”

2.2.4 Nilai Normal Rasio Neutrofil Limfosit

Kisaran normal dari Rasio Neutrofil terhadap Limfosit (RNL) biasanya berada antara 1 hingga 2. Nilai RNL yang lebih tinggi dari 3,0 atau kurang dari 0,7 pada orang dewasa dianggap sebagai tanda patologis. RNL dalam kisaran abu-abu, yaitu antara 2,3 hingga 3,0, dapat berfungsi sebagai peringatan awal terhadap kondisi atau proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, infeksi, peradangan, gangguan mental, dan stres (Zahorec, 2021)

Pada penelitian lainnya disebutkan dalam praktik klinis di Indonesia, nilai RNL dikategorikan menjadi 2, yaitu nilai RNL < 3,13 disebut risiko rendah dan $\geq 3,13$ disebut risiko tinggi (Liu *et al.*, 2020).

2.2.5 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Sepsis

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) telah diterima secara luas sebagai sebuah parameter yang dapat dipercaya dalam penentuan diagnosis bakteremia dan sepsis. Sebuah penelitian terkini telah mengemukakan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara tingkat RNL yang lebih tinggi dan hasil prognosis yang tidak menguntungkan pada populasi

pasien yang menderita sepsis. Dalam tambahan, tingkat *Relative Neutrophil Lymphocyte* (RNL) juga menunjukkan kecenderungan yang lebih tinggi pada populasi pasien yang tidak berhasil bertahan hidup daripada pada mereka yang berhasil bertahan hidup dari kondisi sepsis. Dalam sebuah studi observasional prospektif di sebuah pusat perawatan intensif (ICU) pada pasien sepsis, ditemukan bahwa nilai RNL memiliki korelasi positif dengan tingkat keparahan sepsis, yang diukur dengan skor SOFA (korelasi R sebesar 0,65), serta dengan presepsin (korelasi R sebesar 0,56). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa RNL memiliki potensi sebagai alat untuk menilai tingkat keparahan sepsis (Drăgoescu, 2021)

Penelitian lainnya juga mengusulkan serangkaian nilai ambang batas untuk RNL yang dapat digunakan dalam diagnosis bakteremia atau sepsis, serta dalam pengambilan keputusan medis. Dibandingkan dengan CRP (*C-Reactive Protein*) dan *white blood cell count* (WBC), RNL menunjukkan tingkat sensitivitas yang moderat (57,8%) dan tingkat spesifisitas yang tinggi (84%) (Gurol *et al.*, 2015).

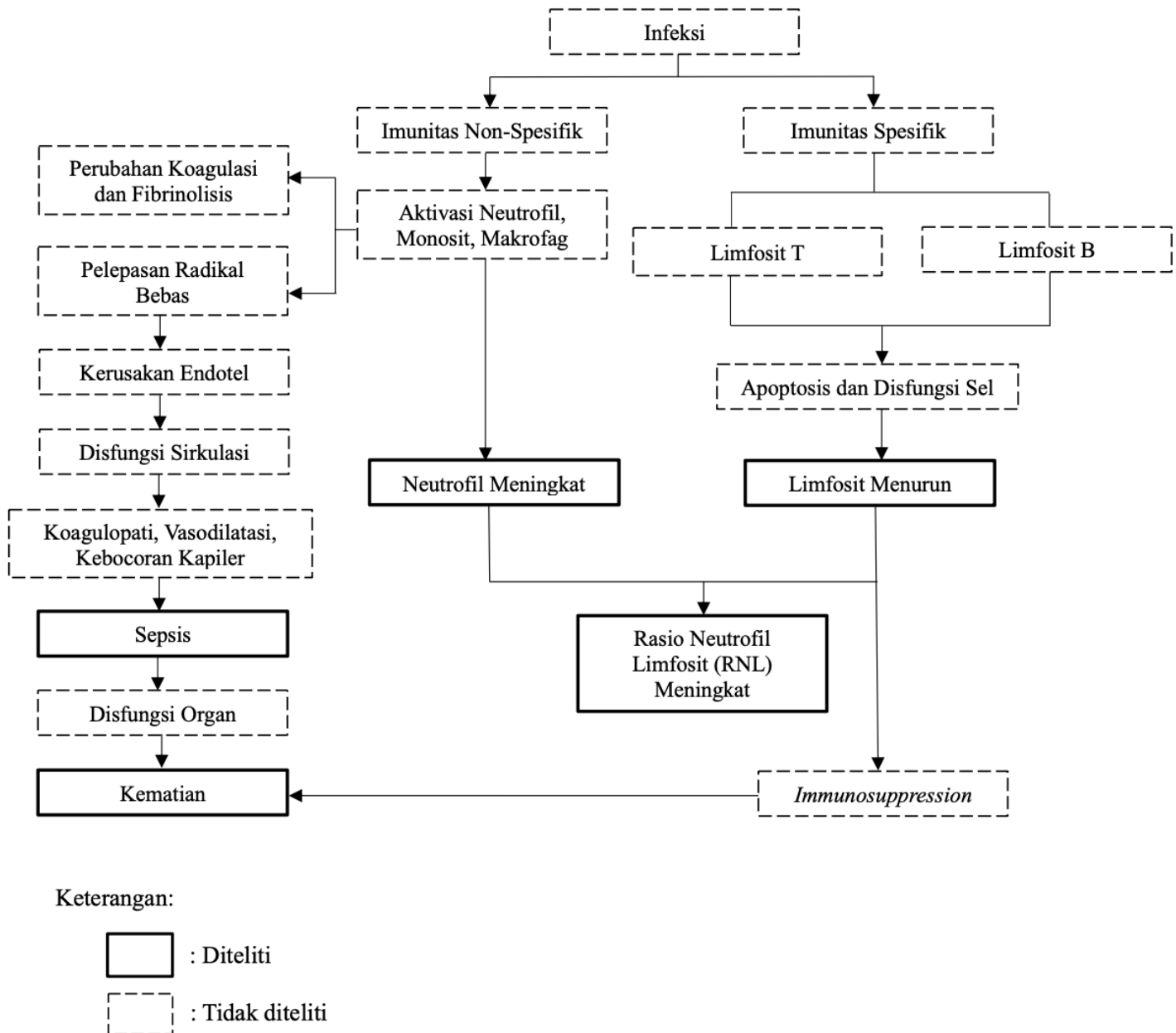
Tambahan, investigasi yang telah dilaksanakan pada tahun 2022 melibatkan analisis pengelompokan yang mengungkapkan bahwa usia, RNL dan *delta neutrophil index* (DNI) adalah prediktor yang sangat kuat untuk menentukan status sepsis pada semua subjek, termasuk dalam kelompok – kelompok tertentu. Ini dikarenakan peningkatan RNL yang dapat terjadi sebelum perubahan pada jumlah sel darah putih dan tingkat CRP (*C-Reactive Protein*), serta menjadi tanda awal aktivasi sistem kekebalan selama sepsis (Jang *et al.*, 2022)

Nilai RNL pada pasien sepsis Berikut adalah klasifikasi berdasarkan nilai ambang yang ditetapkan pada 5, di mana nilai yang melebihi 5 akan digolongkan sebagai tinggi atau meningkat, sedangkan nilai

yang kurang dari 5 akan digolongkan sebagai rendah atau menurun. (Gurol *et al.*, 2015).

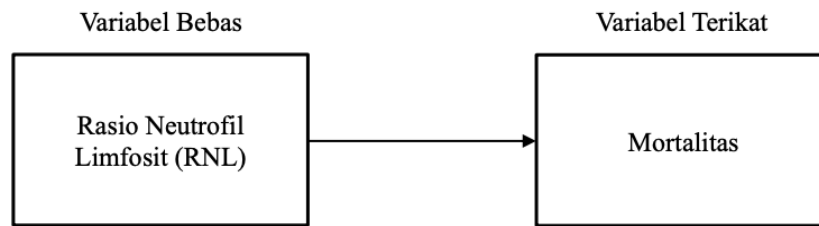
Selain RNL, terdapat beberapa biomarker lainnya untuk memprediksi prognosis pada sepsis seperti *C-reactive Protein* (CRP) dan *procalcitonin* (PCT). Peningkatan kadar PCT berkorelasi positif dengan tingkat keparahan disfungsi organ, sepsis berat, atau syok sepsis yang dialami oleh individu tersebut. Sedangkan kadar CRP akan selalu tinggi pada keadaan disfungsi organ sehingga tidak dapat memantau perkembangan Pada individu yang mengalami kondisi sepsis, terutama pada tahap sepsis berat atau syok sepsis, adanya peningkatan kadar C-reactive protein (CRP) pada awal perawatan menandakan risiko yang tinggi terhadap kegagalan organ dan mortalitas (Dharaniyadewi *et al.*, 2017)

2.3 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori (Angus & Van, 2013; Vera *et al.*, 2015)

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Dengan mengacu pada penjelasan yang telah diuraikan sebelumnya, kesimpulan yang dapat ditarik adalah adanya sebuah proposisi yang diajukan dalam kerangka penelitian ini, yakni:

- H0: Tidak terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan mortalitas pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- H1: Terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan mortalitas pasien sepsis di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menerapkan pendekatan cross-sectional dalam konteks metode analitik observasional, yaitu data dikumpulkan sekaligus dalam satu waktu untuk melakukan analisis hubungan rasio neutrofil limfosit dengan mortalitas pasien sepsis “Di ruang ICU RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2021-2023.”

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dijalankan “di Instalasi Rekam Medis RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung pada bulan Januari – Februari 2024.”

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Subjek penelitian ini mencakup keseluruhan populasi pasien yang didiagnosis dengan sepsis dan terdokumentasi secara resmi “Di ICU RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung tahun 2021-2023.”

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang dipilih adalah representatif dari populasi secara keseluruhan, diambil melalui proses total sampling yang memungkinkan untuk inklusi seluruh elemen dalam populasi dalam penelitian ini. Total sampling adalah metode pengambilan sampel di mana semua elemen dari populasi dipilih untuk dijadikan sampel, sehingga jumlah sampel sama dengan ukuran populasi yang diambil. Populasi pada penelitian ini

kurang dari 100 sehingga menggunakan *total* sampling dan seluruh populasi digunakan sebagai sampel. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien sepsis di ICU RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung pada Januari 2021-Desember 2023 yang memenuhi kriteria inklusi. Perhitungan besar sampel minimal ditentukan dengan menggunakan rumus slovin sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Keterangan:

n = Besar sampel minimal yang diperlukan

N = Besar populasi

e = *margin of error* ditentukan 5% (Dahlan, 2014)

Berdasarkan rumus tersebut dengan besar populasi berjumlah 82 orang pasien sepsis yang dirawat pada Januari 2021 – Desember 2023 maka perhitungan besar sampel minimal yang diperlukan adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{82}{1 + 82(0,05)^2}$$

$$n = \frac{82}{1 + 82(0,0025)}$$

$$n = \frac{82}{1 + 0,205}$$

$$n = \frac{82}{1,205} = 68,05 \approx 68$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, besar sampel minimal pada penelitian ini adalah 68 sampel.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien Dewasa berusia 18 – 65 tahun
2. Terdiagnosis mengalami sepsis di Intensive Care Unit (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung pada Januari 2021 - Desember 2023.
3. Rekam medis lengkap

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan data rekam medis yang tidak mencantumkan pemeriksaan darah lengkap
2. Rekam meids pasien yang tidak dapat diakses atau mengalami kerusakan sehingga tidak dapat dibaca

3.5 Identifikasi Variabel

3.5.1 Variabel Bebas

Variable independen pada penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit (RNL)

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel dependen pada penelitian ini adalah mortalitas pasien sepsis.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

| No | Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Hasil Ukur | Skala |
|----|------------|--|--|--|-----------|
| 1 | RNL | Perbandingan jumlah neutrofil absolut dengan limfosit absolut pada sampel darah (Martins et al., 2020). | <i>Hematology Analyzer</i> | Nilai <i>Cut off</i> : 5 (Gurol et al., 2015) | Numerik |
| 2 | ANC | Jumlah neutrofil (batang dan segmen) dikalikan dengan total leukosit dalam sel darah (NCI, 2022) | <i>Hematology Analyzer</i> | Normal : 1.261-8.740 sel/ μ l (Kemenkes, 2011) | Numerik |
| 3 | ALC | jumlah leukosit total kemudian dikalikan dengan presentasi limfosit di dalam darah perifer (Hamad & Mangla, 2022) | <i>Hematology Analyzer</i> | Normal : 800-4.000 sel/ μ l (Kemenkes, 2011) | Numerik |
| 5 | Sepsis | Penyakit yang mengancam jiwa disebabkan dengan adanya disregulasi respon tubuh terhadap infeksi (Rhodes, et al., 2017) | Kriteria <i>Surviving Sepsis Campaign</i> 20 | 1. Sepsis 2. Tidak sepsis | Kategorik |
| 6 | Mortalitas | Kejadian kematian pasien (Naftali et al., 2017). | Rekam Medis | 1. Meninggal 2. Hidup | Kategorik |

3.7 Instrumen dan Prosedur Penelitian

3.7.1 Instrumen Penelitian

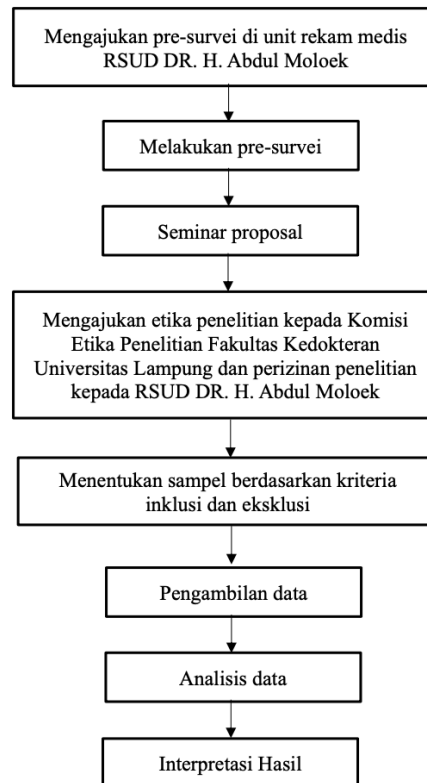
Penelitian dilakukan dengan memanfaatkan informasi yang terdapat dalam catatan medis pasien yang terdiagnosis sepsis di “RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada periode Januari 2021-Desember 2023.” Instrumen yang diterapkan dalam studi ini mencakup peralatan menulis, catatan medis, dan formulir untuk mencatat data.

3.7.2 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian meliputi tahap – tahap berikut:

1. Sebelum menyelenggarakan seminar proposal, survei awal terhadap data rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek telah dilakukan.
2. Membuat proposal penelitian serta menyajikan seminar proposal sebagai langkah awal dalam proses penelitian.
3. Mempersembahkan proposal etika penelitian kepada komisi etik penelitian di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Menyampaikan permintaan resmi untuk mendapat izin melakukan studi penelitian. “Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek ke bagian diklat dan rekam medis.”
5. Mengedepankan kriteria inklusi dan eksklusi untuk mengevaluasi dan menyortir data yang relevan dari catatan medis.
6. Proses akuisisi data serta sintesis informasi yang esensial untuk keperluan penelitian.
7. Mengolah data dengan program statistik.
8. Melakukan analisis data.
9. Melaporkan hasil penelitian melalui seminar hasil

3.8 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.9 Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1 Pengolahan Data

Setelah proses pengambilan dan pengumpulan data selanjutnya data akan diolah menggunakan aplikasi statistik yang terdiri dari beberapa Langkah, yaitu:

a. Editing

Semua data pemeriksaan diperiksa kembali dan dipastikan sudah lengkap, relevan, dan jelas

b. Coding

Data yang diperoleh selama penelitian dikonversi atau diterjemahkan ke dalam simbol yang sesuai dengan analisis yang diperlukan

c. Entry data

Data dimasukkan ke komputer.

d. Verifikasi

Data yang telah dimasukkan diperiksa kembali untuk menghindari kesalahan perhitungan.

e. *Output*

Hasil analisis yang telah diolah oleh program komputer.

3.9.2 Analisis Data

a. Analisis Univariat

Data yang telah dihimpun lalu dianalisis menggunakan aplikasi statistik sebagai alat bantu untuk menganalisisnya. Analisis univariat telah diterapkan guna mengevaluasi karakteristik masing-masing variabel, yakni RNL serta tingkat mortalitas pada pasien.

b. Analisis Bivariat

Penelitian bivariat dilakukan untuk memperoleh pemahaman tentang korelasi antara Respiratory Rate (RNL) dengan tingkat kematian pada pasien yang menderita sepsis.

1. Uji Normalitas Data

Para peneliti telah melakukan pemeriksaan normalitas terhadap kedua variabel dengan tujuan mengidentifikasi pola distribusi data. Uji normalitas yang diterapkan adalah *Kolmogorov-Smirnov*, karena jumlah sampel penelitian melebihi 50. Nilai yang didapatkan adalah $p > 0,05$ sehingga data dinyatakan terdistribusi tidak normal dan data diuji dengan uji alternatif. (Dahlan, 2014).

2. *T-test Independent*

Uji T tidak berpasangan atau *T-test Independent* untuk menguji kesesuaian nilai rata-rata antara dua sampel yang bersifat independen, metode yang sering digunakan adalah dengan menggunakan uji statistik yang sesuai untuk membandingkan rata-rata dari dua kelompok yang tidak saling terkait. (Lupiyoadi, 2015). Uji normalitas dilakukan sebelum melakukan uji T, jika distribusi data tidak mengikuti pola normal, maka opsi yang diambil adalah melakukan pengujian alternatif, yakni menggunakan metode *uji non-parametrik seperti uji Mann-Whitney*.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat hubungan antara RNL dengan mortalitas pada pasien sepsis di ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung
2. Rerata jumlah RNL pada pasien sepsis saat masuk ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, yaitu 12,30 pada pasien yang bertahan hidup dan 12,07 pada pasien yang meninggal
3. Rerata jumlah RNL pada pasien sepsis saat keluar ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, yaitu 7,66 pada pasien yang bertahan hidup dan 17,91 pada pasien yang meninggal
4. Sebagian besar pasien sepsis di ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung meninggal.

5.2 Saran

1. Untuk penelitian selanjutnya dapat mencakup data dari beberapa jumlah rumah sakit agar mencakup jumlah sampel yang lebih luas serta meneliti faktor lain yang mempengaruhi mortalitas dari pasien sepsis.
2. Klinisi yang bertanggung jawab dapat memantau peningkatan rasio neutrofil limfosit pada pasien sepsis serta dapat memberikan penanganan awal dengan cepat dan tepat untuk memperkecil risiko kematian.

DAFTAR PUSTAKA

- Andika A. 2019. Buku Ajar Mata Kuliah Hematologi. Umsida Press. <https://doi.org/10.21070/2019/978-623-7578-00-0>
- Angus DC, & Van der Poll T. 2013. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 369(9), 840–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Arif SK, Rukka ABS, & Wahyuni S. 2016. Comparison of Neutrophils-lymphocytes Ratio and Procalcitonin Parameters in Sepsis Patient Treated in Intensive Care Unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia. *Journal of Medical Sciences*, 17(1), 17–21. <https://doi.org/10.3923/jms.2017.17.21>
- Astutik AW, Annisa N, Rusli R, Ibrahim A. 2017. Kajian kesesuaian pemilihan antibiotik empiris pada pasien sepsis di instalasi rawat inap RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Proceeding of the 5th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. <https://doi.org/10.25026/mpc.v5i1.219>
- Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. 2014. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Critical Care*, 18(2), R42. <https://doi.org/10.1186/cc13755>
- Caterino JM, Kahan S. 2012. *Master Plan Kedaruratan Medik*. Indonesia: Binarupa Aksara Publisher
- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. 2015. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Critical Care Medicine*, 43(3), 567–73. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000742>
- Dahlan MS. 2014 *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia
- Darwis I, & Probosuseno. 2019. Hubungan Neutrophil Lymphocyte Ratio dengan Outcome Sepsis pada Geriatri. *JK Unila*, 3(1), 147-53.

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane, D, Gerlach H, Opal SM, et al. 2013. Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- Dharaniyadewi D, Chen LK, & Suwanto S. 2017. Peran Procalcitonin sebagai Penanda Inflamasi Sistemik pada Sepsis. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2(2), 116. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v2i2.74>
- Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Tomescu P, Geormăneanu C, et al. 2021. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*, 10(1), 75. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010075>
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine*, 33(4), 606–18. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. 2021. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, 49(11), 1063–143. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>
- Farkas JD. 2020. The complete blood count to diagnose septic shock. *Journal of thoracic disease*, 12, 16–21. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.63>
- Giesen L, & Singer M. 2018. What Is Sepsis? In *Handbook of Sepsis*. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73506-1_1
- Gül F, Arslantaş MK, Cinel, İ, & Kumar A. 2017. Changing Definitions of Sepsis. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*, 45(3), 129–38. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2017.93753>
- Guroł G, Ciftci, IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, & Koroglu M. 2015. Are There Standardized Cutoff Values for Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Bacteremia or Sepsis? *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(4), 521–25. <https://doi.org/10.4014/jmb.1408.08060>
- Gyawali B, Ramakrishna K, & Dhamoon AS. 2019. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, 7, <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
- Hatman FA, Semedi BP, Budiono B. 2021. Analisis faktor risiko terhadap lama perawatan pasien sepsis yang meninggal di ruang perawatan intensif RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 13(2), 78–87. <https://doi.org/10.14710/jai.v13i2.32441>

- Hermawan AG. 2014. Sepsis. In Setiati S., Alwi I, Sudoyo A. W., Setiyohadi B., Syam A. F. Buku Ajar Penyakit Dalam edisi VI. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia
- Irvan I, Febyan F, & Suparto S. 2018. Sepsis dan Tata Laksana Berdasar Guideline Terbaru. JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia), 10(1), 62.
- Jang JY, Yoo G, Lee T, Uh Y, & Kim J. 2022. Identification of the robust predictor for sepsis based on clustering analysis. *Scientific Reports*, 12(1), 2336. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06310-8>
- Jarczak D, Kluge S, & Nierhaus A. 2021. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>
- Kang-Birken S. 2017. Sepsis and septic shock. DiPiro J.T., & Talbert R.L., & Yee G.C., & Matzke G.R., & Wells B.G., & Posey L(Eds.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861§ionid=133893876>
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, & Loscalzo J. 2016. Sepsis and Septic Shock. In *Harrison's Manual of Medicine*, 19e. McGraw-Hill Education.
- Katu S, Suwarto S, Pohan HT, Abdullah M. 2015. Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi antibiotik empirik pada pasien sepsis berat dan syok sepsis di bangsal rawat inap penyakit dalam Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2(2). <https://doi.org/10.7454/jpdi.v2i2.72>
- Keegan J, & Wira CR, 3rd 2014. Early identification and management of patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Emergency medicine clinics of North America*, 32(4), 759–76. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.07.002>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/342/2017 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis. Jakarta. Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. Pedoman interpretasi data klinik. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI .
- Kementerian Kesehatan. 2017. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 27 Tahun 2017 Tentang Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Infeksi Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI

- Lee GT, Hwang SY, Jo IJ, Kim TR, Yoon H, Park JH, et al. 2019. Associations between mean arterial pressure and 28-day mortality according to the presence of hypertension or previous blood pressure level in critically ill sepsis patients. *Journal of Thoracic Disease*, 11(5), 1980–88.
- Levy MM, Evans LE, & Rhodes A. 2018. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical Care Medicine*, 46(6), 997–1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
- Li D & Wu M, 2021. Pattern Recognition Receptors in Health diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 6(1): 1-24
- Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. 2014. Hospital Deaths in Patients With Sepsis From 2 Independent Cohorts. *JAMA*, 312(1), 90. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>
- Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, & Pan S. 2016. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/8191254>
- Liu, Y, Zheng, J, Zhang, D, & Jing, L. 2019. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(7). <https://doi.org/10.1002/jcla.22942>
- Lorente, L, Martín, MM, Ortiz-López R, Alvarez-Castillo A, Ruiz C, Uribe L, et al. 2022. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio in the first seven days of sepsis and mortality. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 40(5), 235–40. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.004>
- Lubis B, Hasby AY, Putra AO, Yanni GN, & Amelia P. 2021. Hubungan Neutrophil – Lymphocyte Ratio (NLR) Terhadap Mortalitas Pasien Sepsis di Unit Perawatan Intensif RSUP Haji Adam Malik Pada Tahun 2018. *Majalah Anestesia & Critical Care*, 39(1), 12–18. <https://doi.org/10.55497/majanestricar.v39i1.213>
- Luhulima, D, Marwito, M, & O, E. 2018. NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE COUNT RATIO IN BACTERIAL SEPSIS (Rasio Neutrofil-Limfosit Pada Sepsis Bakterial). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 23, 257. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v23i3.1204>
- Luhulima D, Hidayati W, Sri Rejeki IGAAP, Permatasari R. 2013. Eosinopenia dan procalcitonin dalam sepsis, *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 19(2), 119–25.
- Mahadewi IGA, Suryawan IWB, & Indrawan IGDK. 2022. Rasio neutrofil limfosit (RNL), mean platelet volume (MPV), serta red cell distribution width (RDW) sebagai prediktor tunggal sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) di RSUD

Wangaya Kota Denpasar, Bali. *Intisari Sains Medis*, 13(1), 352–57. <https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1221>

Manapa AM. 2020. Karakteristik penderita sepsis yang dirawat di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2003 sampai dengan tahun 2019. Makassar. Universitas Bosowa.

Mancini N. 2015. *Sepsis: Diagnostic Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology* (Vol. 1237). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1776-1>

Martins EC, Silveira LDF, Viegas K, Beck AD, Junior GF, Cremonese RV, et al. 2019. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 31(1): 63-70.

Mayr FB, Yende S, Angus DC. 2014. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 4-11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>

Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, et al. 2011. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Critical care* (London, England), 15(3), R151. <https://doi.org/10.1186/cc10277>

Naftali AR, Ranimpi YY, & Anwar MA. 2017. Kesehatan Spiritual dan Kesiapan Lansia dalam Menghadapi Kematian. *Buletin Psikologi*, 25(2). <https://doi.org/10.22146/buletinpsikologi.28992>

Nasir N, Jamil B, Siddiqui S, Talat N, Khan FA, Hussain R. 2015. Mortality in sepsis and its relationship with gender. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(5), 1201–6. <https://doi.org/10.12669/pjms.315.6925>

Nugroho A, Suwarman, Nawawi AM. 2013. Hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit dan Skor Sequential Organ Failure Assesment pada Pasien yang Dirawat di Ruang Intensive Care Unit. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 1(3):189-96.

Okashah A. 2014. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts as a marker for sepsis and severe sepsis in intensive care unit. *Opinion in anesthesia and intensive care unit*. 21, 39–45.

Pierrakos C, & Vincent JL. 2010. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care* (London, England), 14(1), R15. <https://doi.org/10.1186/cc8872>

Putra IA. 2020. Update tatalaksana sepsis. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*. 46(11): 681-5.

- Putri GAP. 2022. Analisis Faktor Risiko Terhadap Mortalitas Pasien Sepsis di Ruang Intensive Care Unit (ICU) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2018-2021[skripsi]. Lampung: Universitas Lampung
- Putri YH, Sofro MAU. 2014. Faktor risiko sepsis pada pasien dewasa di RSUP Dr Kariadi. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 3(1). <https://doi.org/10.14710/dmj.v5i4.14246>
- Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna T J, et al. 2017. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*, 318(13), 1241. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13836>
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*, 45(3), 486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, & Payen D. 2015. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical care (London, England)*, 19, 439. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1144-x>
- Sari R, Karakurt Z, Ay M, Çelik ME, Yalaz Tekan Ü, Çiyiltepe F, et al. 2019. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 49(5), 1336–49. <https://doi.org/10.3906/sag-1901-105>
- Shi Y, Yang, C, Chen L, Cheng M, & Xie W. 2022. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet ratio in in-hospital mortality in septic patients. *Heliyon*, 8(11), 11498. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11498>
- Song J, & Soni N. 2012. Sepsis: recognition and treatment. *Clinical medicine (London, England)*, 12(3), 276–80. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-3-276>
- Suwondo VN, Jatmiko DH, Hendrianingtyas M. 2015. Karakteristik dasar pasien sepsis yang meninggal di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari – 31 Desember 2014. *Media Medika Muda*, 4(4), 1586–96.
- Tahany LS. 2017. Hubungan Antara Jumlah Neutrofil Absolut Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Neuropati [skripsi]. Yogyakarta: Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Vivianni A. 2016. Faktor – faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr Kariadi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

- Vera, S, Martínez, R, Gormaz, JG, Gajardo, A, Galleguillos, F, & Rodrigo, R. 2015. Novel relationships between oxidative stress and angiogenesis-related factors in sepsis: New biomarkers and therapies. *Annals of Medicine*, 47(4), 289–300. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1029967>
- World Health Organization. 2020. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. WHO. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2023. Sepsis. WHO. Geneva: World Health Organization.
- Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, & Ong BC. 2010. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *Journal of Critical Care*, 25(3), 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.09.001>
- Yessica PH. 2014. Faktor Risiko Sepsis Pada Pasien Dewasa Di RSUP Dr.Kariadi. [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro
- Yudhorini LT, Komalasari Y, Azifitria, Novanti L. 2022. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien sepsis dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta Periode Januari-Desember 2021. *Jurnal Farmasi Klinik-Base Practice*, 1(1).
- Yullyantara IM, Saputra, Gustawan W, Utama MGD, Arhana BNP. 2019. Rasio Neutrofil dan Limfosit (NLCR) Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Infeksi Bakteri di Ruang Rawat Anak RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatri*, 20(6), 354 – 9
- Zahorec R. 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavske lekarske listy*, 122(7), 474–88. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078