

**ANALISA KORELASI *PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO* (PLR)
DENGAN KEPARAHAN SEPSIS DI RUMAH SAKIT Dr. SAIFUL
ANWAR MALANG**

TUGAS AKHIR



**Oleh:
Riri Afrani
NIM 155070101111034**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

**HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR**

**Analisa Korelasi *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR) dengan Keparahan
Sepsis di Rumah Sakit Dr. Saifur Anwar Malang**

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

Riri Afrani

NIM. 155070101111034

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 22 Januari 2019

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

dr. Tantari Sugiman Sp. KK (K)

NIP. 195404251982032004

Pembimbing I,

Pembimbing II,

dr. Agustin Iskandar M.Kes.Sp.PK.

NIP. 197308171999032001

dr. Aurick Yudha Nagara, Sp. EM

NIP. 2011018403161001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran,

dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Riri Afrani
NIM : 155070101111034
Program Studi : Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini adalah hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, Januari 2019
Yang membuat pernyataan,

Riri Afrani
NIM. 155070101111034

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur penulis sampaikan ke hadirat Allah SWT, Tuhan yang Maha Esa atas segala rahmat kepada penulis selama menempuh studi di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya sehingga tugas akhir penulis yang berjudul "Analisa Korelasi *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR) dengan Keparahan Sepsis di Rumah Sakit Dr. Saifur Anwar Malang" dapat diselesaikan.

Tugas akhir ini dimaksudkan sebagai syarat untuk dapat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, serta turut membantu perkembangan ilmu kedokteran, khususnya dalam penyakit sepsis di Indonesia.

Pada kesempatan ini pula, ijin penulis untuk menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Triwahju Astuti, M.Kes.,Sp.P(K)., selaku Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. dr.Agustin Iskandar M.Kes.,Sp.PK., selaku dosen pembimbing pertama yang telah berkenan untuk meluangkan waktunya dalam membimbing serta mengarahkan penulis dalam penulisan tugas akhir ini.

4. dr. Aurick Yudha Nagara, Sp. EM., selaku dosen pembimbing kedua yang telah berkenan untuk meluangkan waktunya dalam membimbing serta mengarahkan penulis dalam penulisan tugas akhir ini.
5. dr. Tantari Sugiman, Sp. KK (K) selaku penguji atas bimbingan dan arahannya saat seminar hasil sehingga dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.
6. Kedua orang tua saya yang saya banggakan Hari Sukriyadi dan Rina Rosdiana atas doa dan semangat yang terus diberikan, limpahan kasih sayang, bantuan, semangat dan motivasi semenjak kecil hingga saat ini.
7. Sahabat saya selama perkuliahan di Pendidikan Dokter FKUB seak tahun 2015. Anin, Chandra, Fania, Findie, Nyunge, Lia, Reine, dan Shelda, atas semangat yang selalu diberikan kepada penulis semenjak pertama kali bertemu hingga saat ini.
8. Sahabat-sahabat saya semenjak duduk di bangku SMA, Shavira, Nadya, Temmy dan Nanda. Terima kasih atas doa dan dukungan kalian kepada penulis semenjak SMA hingga saat ini.
9. Sahabat penelitian saya Fania Rachmadani yang telah memberikan semangat dan motivasinya selama proses pembuatan skripsi dari awal sampai akhir.

10. Teman-teman seangkatan Pendidikan Dokter 2015, dan teman PBL 2.06 yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.

11. Dan semua pihak yang hadir maupun pernah hadir dalam kehidupan penulis, ataupun telah membantu menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu

Akhir kata, penulis menyadari bahwa kesempurnaan hanya milik Allah SWT. Penulis sadar bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang dapat membangun sangat penulis harapkan. Semoga tugas akhir ini dapat diterima dan akan bermanfaat khususnya bagi pembaca yang membutuhkannya.

Malang, Januari 2019

Penulis

ABSTRAK

Afrani, Riri. 2019. **Analisa Korelasi *Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)* dengan Keparahan Sepsis di RS Dr. Saiful Anwar Malang**. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M. Kes, Sp. PK (2) dr. Aurick Yudha Nagara, Sp. EM.

Latar Belakang: Sepsis adalah respon imun sistemik terhadap infeksi yang dapat menyebabkan kegagalan organ sistemik dan dapat melindungi jiwa. Sepsis Kejadian di dunia diperkirakan mencapai 13.000.000 orang setiap tahunnya, dan menyebabkan Kematian hingga 4.000.000 orang. Pada pasien dengan kondisi sepsis dapat menyebabkan penurunan jumlah platelet dan limfosit. Rasio trombosit-limfosit (PLR) merupakan salah satu penanda inflamasi yang dapat digunakan untuk penanda prediksi dan prognostik berbagai penyakit. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan dari nilai PLR terhadap derajat keparahan pasien sepsis. **Metode:** Penelitian ini menggunakan subjek penelitian sebanyak 30 dan dibagi tiga kelompok menjadi syok sepsis, sepsis, dan non-sepsis. Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif. Menggunakan analisis statistik Oneway ANOVA dan uji Pearson. **Hasil:** Hasil dari uji Oneway ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan antara nilai PLR pada pasien syok sepsis, sepsis dan non-sepsis dengan nilai $p = 0,548$, dan pada kelompok kategori qSOFA score didapatkan $p = 0,299$. Hasil uji korelasi Pearson dengan derajat keparahan sepsis berdasarkan diagnosis akhir didapatkan nilai $p\text{-value} = 0,655$. Kemudian pada uji korelasi Pearson antara nilai PLR dengan kelompok qSOFA score didapatkan nilai $p\text{-value} = 0,299$. **Kesimpulan:** Tidak ada perbedaan antara nilai PLR pada pasien syok sepsis, sepsis, dan non-sepsis. Selain itu, juga tidak ada korelasi antara nilai PLR dengan derajat keparahan sepsis berdasarkan diagnosis akhir dan kelompok kategori qSOFA score pasien.

Kata Kunci: Sepsis, Syok sepsis, Rasio Platelet Limfosit, Platelet, Limfosit

ABSTRACT

Afrani, Riri. 2019. **Correlation Analysis of Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) of Sepsis in Dr. Saiful Anwar Malang Hospital**. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Agustin Iskandar, M. Kes, Sp. PK (2) dr. Aurick Yudha Nagara, Sp. EM.

Background: Sepsis is a systemic immune response to infections that can cause systemic organ failure and can protect the soul. Sepsis Events in the world are estimated to reach 13,000,000 people each year, and cause the deaths of up to 4,000,000 people. Patients with sepsis can cause a decrease in the number of platelets and lymphocytes. The platelet-lymphocyte ratio (PLR) is one of the inflammatory markers that can be used for predictive and prognostic markers of various diseases. **Objective:** This study aims to determine the relationship between PLR values and the severity of sepsis patients. This study used 30 research subjects and divided into three groups into septic shock, sepsis, and non-sepsis. This study is a retrospective observational study. Using Oneway ANOVA statistical analysis, Pearson test, and ROC curve test. **Results:** The results of Oneway ANOVA test showed no difference between PLR values in septic shock patients, sepsis and non-septic patients with a value of $p = 0.548$, and between PLR values in the qSOFA score group obtained $p = 0.299$. The results of the Pearson correlation test with the severity of sepsis based on the final diagnosis found a p -value = 0.655. Then in the Pearson correlation test between the PLR value and the qSOFA score category the p -value = 0.299. **Conclusion:** There was no difference between PLR values in septic shock patients, sepsis, and non-septic patients. In addition, there was also no correlation between PLR values and the severity of sepsis based on the final diagnosis and the qSOFA category of the patient score.

Keywords: Sepsis, Septic shock, Platelet Lymphocyte Ratio, Platelets, Lymphocytes

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Daftar Tabel.....	xv
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Sepsis	7
2.1.1 Definsi Sepsis.....	7
2.1.2 Kriteria Sepsis	9
2.1.3 Patofisiologi Sepsis	11
2.2 <i>Platelet-Lymphocyte Ratio</i> (PLR)	14
2.2.1 Platelet.....	15
2.2.2 Limfosit	18



2.3 SOFA Score.....	19
2.3.1 Penilaian SOFA Score pada Pasien Sepsis	20
2.4 qSOFA Score.....	22
2.4.1 Penilaian qSOFA Score pada Pasien Sepsis	22

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual	23
3.2 Hipotesis Penelitian	25

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian.....	26
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	26
4.2.1 Populasi.....	26
4.2.2 Sampel.....	26
4.3 Variabel Penelitian.....	27
4.4 Tempat dan Waktu Pelaksanaan Penelitian	27
4.5 Definisi Operasional.....	28
4.6 Prosedur Penelitian	29
4.6.1 Langkah-langkah Pengambilan Data Rekam Medis	29
4.6.2 Alur Penelitian	30
4.8 Analisis Data	30

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	32
5.1.1 Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin	33
5.1.2 Karakteristik Berdasarkan Usia	33
5.1.3 Nilai Platelet pada Pasien	34
5.1.4 Nilai Limfosit pada Pasien	35
5.1.5 Nilai PLR pada Pasien	36
5.2 Analisis Data	36
5.2.1 Uji Normalitas Data.....	36

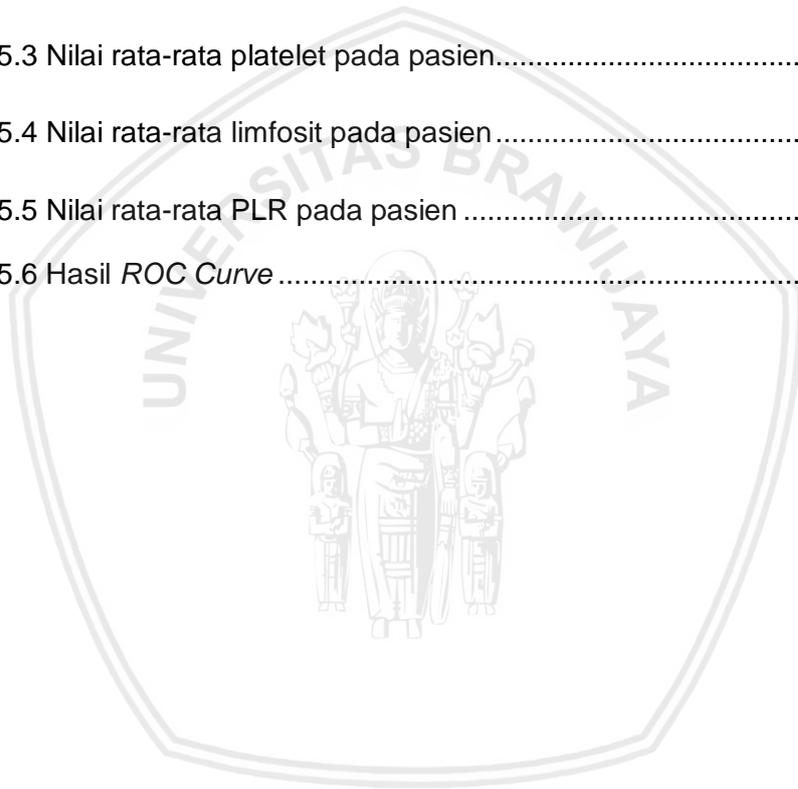


5.2.2 Uji Homogenitas Data	36
5.2.3 Uji Oneway ANOVA.....	36
5.2.4 Uji Korelasi Pearson.....	37
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Korelasi Nilai PLR dengan Derajat Keparahan Sepsis.....	38
6.1.1 Derajat Sepsis Berdasarkan Diagnosis Akhir	38
6.1.2 Derajat Sepsis Berdasarkan Kategori qSOFA score.....	39
6.2 Implikasi Hasil Penelitian	41
6.3 Keterbatasan Penelitian	41
BAB 7 KESIMPULAN	
7.1 Kesimpulan	42
7.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN	47



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Patogenesis Sepsis	13
Gambar 5.1 Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin.....	33
Gambar 5.2 Karakteristik Berdasarkan Usia	34
Gambar 5.3 Nilai rata-rata platelet pada pasien.....	35
Gambar 5.4 Nilai rata-rata limfosit pada pasien	35
Gambar 5.5 Nilai rata-rata PLR pada pasien	36
Gambar 5.6 Hasil <i>ROC Curve</i>	51



DAFTAR SINGKATAN

SOFA Score : *Sequential Organ Failure Assessment score*

qSOFA Score : *quick Sequential Organ Failure Assessment score*

SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

TLR-4 : *Toll-like receptor 4*

NK Cell : *Natural Killer Cell*

ISK : *Infeksi Saluran Kemih*

PLR : *Platelet Lymphocyte Ratio*

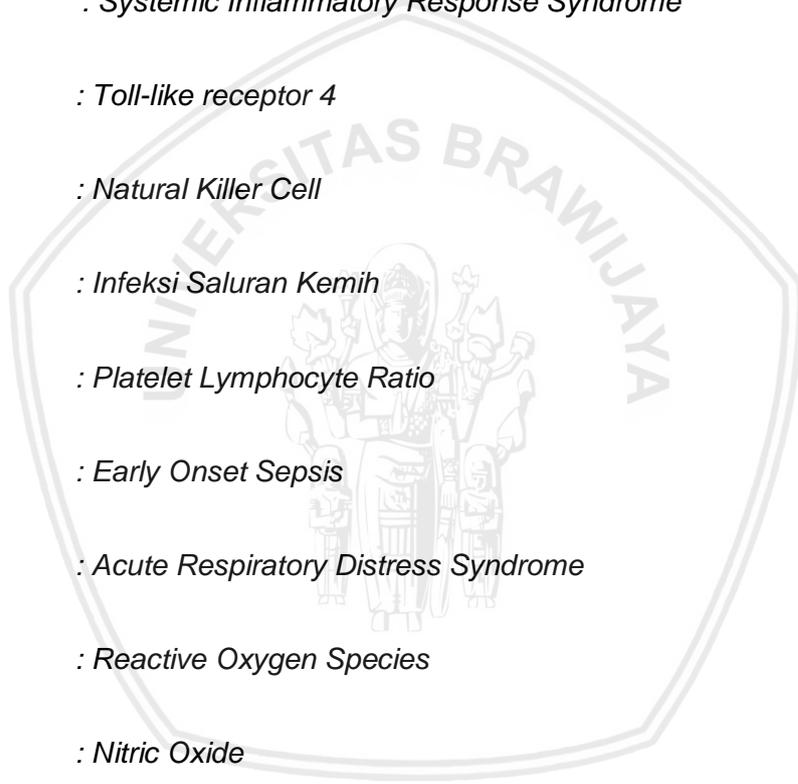
EOS : *Early Onset Sepsis*

ARDS : *Acute Respiratory Distress Syndrome*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

NO : *Nitric Oxide*

LPS : *Lipopolysaccharide*



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Kelaikan Etik	47
Lampiran 2 Hasil Analisis Uji Statistik	48
Lampiran 3 Data Rekam Medis	54



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 <i>SOFA Score</i>	21
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	32
Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Nilai PLR	48
Tabel 5.3 Hasil Uji Homogenitas Nilai PLR	49
Tabel 5.4 Hasil Uji Oneway ANOVA.....	52
Tabel 5.5 Hasil Uji Korelasi Pearson	53



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2016*, sepsis di definisikan sebagai kondisi adanya disfungsi organ yang mengancam jiwa karena respon tubuh yang tidak normal terhadap infeksi. Sedangkan syok sepsis di definisikan sebagai bagian dari kondisi sepsis dengan ditemukan hipoperfusi jaringan, hipotensi setelah pemberian vasopressor dan peningkatan nilai asam laktat. Kemudian terjadi disfungsi dari sistem sirkulasi dan metabolik tubuh sehingga kejadian syok sepsis berhubungan dengan tinggi nya angka kematian pasien (Rhodes *et al.*, 2017). Di dunia setiap tahunnya, terdapat 13 juta orang yang mengalami sepsis dan berujung kematian sebanyak 4 juta jiwa karena kondisi sepsis. Diperkirakan juga sebanyak 3 juta kelahiran di dunia dan 1,2 juta anak terkena sepsis setiap tahunnya. Tiga dari sepuluh neonatus mati karena neonatal sepsis akibat patogen yang resisten (WHO, 2018). Kondisi sepsis sering ditemukan pada pasien yang di rawat di rumah sakit dalam jangka waktu yang lama. Penyebab utama kondisi sepsis pada pasien rawat di rumah sakit adalah pneumonia, Infeksi Saluran Kemih (ISK), infeksi abdomen seperti *appendicitis* (Angus & Poll, 2013). Di Indonesia, berdasarkan survey yang dilakukan pada tahun 2007 menunjukkan bahwa sepsis menjadi penyebab kematian utama pada

neonatus (20,5%) (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan RI, 2007)

Diagnosis sepsis dengan hanya melihat gejala dan tanda klinis pada pemeriksaan fisik tidaklah spesifik dan sulit untuk ditentukan. Pemeriksaan hematologi yang terdiri dari leukosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, indeks eritrosit dan trombosit rutin dilakukan pada setiap pasien yang di rawat di rumah sakit untuk mengevaluasi kondisi pasien, terutama pada pasien dengan kondisi sepsis. Respon inflamasi yang terjadi pada pasien sepsis berfungsi untuk menghancurkan dan membatasi penyebaran bakteri patogen. Respon ini akan memberikan perubahan kompleks pada status imun tubuh, koagulasi dan sirkulasi (Runtunuwu, 2009).

Saat sepsis terjadi, tubuh akan merespon inflamasi dan invasi bakteri patogen dengan respon imun bawaan. Sel-sel yang teraktivasi saat proses ini antara lain makrofag, monosit, sel *Natural Killer* (NK cell), sel dendritik dan sel endotel. Sel yang teraktivasi ini kemudian akan mensekresikan mediator pro-inflamasi seperti sitokin, kemokin, prostaglandin dan histamin (Runtunuwu, 2009). Akan tetapi ketika sepsis berlanjut, akan terjadi pergeseran menuju keadaan anti-inflamasi immunosupresif. Tubuh akan kehilangan hipersensitivitasnya, tubuh tidak mampu mengatasi infeksi dan menjadi faktor predisposisi terjadinya infeksi nosokomial. Sel T CD4 akan menghasilkan 2 jenis sitokin yang berbeda yaitu sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh sel Th1 dan sitokin anti-inflamasi yang dihasilkan oleh sel Th2. Sel T akan menjadi anergi ketika gagal melakukan proliferasi dan gagal mensekresi sitokin

terhadap antigen spesifik. Sejumlah besar limfosit akan mengalami apoptosis saat sepsis berlangsung akibat pelepasan glukokortikoid endogen yang dipicu oleh stres. Pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan, 15 dari 19 pasien sepsis memiliki jumlah limfosit kurang dari normal (Hotchkiss & Karl, 2000).

Selain penurunan jumlah limfosit pada pasien sepsis, mediator-mediator pro-inflamasi bekerja pada sel endotel pembuluh darah dan menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan neutrofil pindah ke jaringan. Pelepasan mediator ini akan menyebabkan kaskade koagulasi secara lokal melalui *up regulation* faktor jaringan endotel, penurunan trombomodulin dan produk antitrombosis (Runtunuwu, 2009). Pada pasien sepsis terjadi trombositopenia atau berkurangnya jumlah trombosit di dalam darah akibat produksi trombosit yang terganggu, peningkatan pemakaian trombosit maupun penghancuran trombosit, dan terjadinya sekuestrasi trombosit di limpa (Faranita *et al.*, 2016).

Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) adalah salah satu marker inflamasi yang dapat digunakan sebagai marker prediksi dan prognostik dari berbagai macam penyakit (Ni, 2016). Pada sebuah studi penelitian, rata-rata nilai normal dari PLR adalah 75-199. Nilai PLR sangat bervariasi dan bergantung pada kondisi pasien. Pada pasien yang lebih muda, usia 18-50 tahun memiliki nilai PLR yang lebih rendah dari kelompok usia 51-85 tahun. Nilai PLR dapat menurun dan meningkat pada beberapa kondisi seperti gagal jantung, penyakit vaskuler perifer, miokard infark NSTEMI, malignansi hepatobilier, dan kerusakan organ (İkinciogullari *et*

al., 2015). Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, terdapat korelasi antara tingginya angka PLR dengan kejadian *Early Onset Sepsis* (EOS) pada neonatus dibandingkan dengan kelompok neonatus yang sehat (Can *et al.*, 2017).

Kondisi sepsis dapat berubah menjadi syok sepsis apabila respon imun tubuh tidak cukup adekuat untuk melawan patogen bakteri yang menyerang tubuh. Hingga saat ini, penggunaan SOFA Score masih digunakan sebagai alat bantu untuk memprediksi kejadian syok sepsis pada pasien di rumah sakit. Penilaian SOFA Score membutuhkan data dari keenam sistem organ, antara lain: sistem respirasi, kardiovaskular, hepatic, saraf pusat, koagulasi dan ginjal, serta dibutuhkan waktu yang lama untuk mengevaluasi dan menilai keenam sistem tersebut karena membutuhkan banyak tes laboratorium lainnya untuk mengumpulkan data. Sehingga diperlukan cara baru untuk memprediksi keparahan sepsis yang relatif cepat, mudah, dan tanpa tambahan biaya pemeriksaan. Nilai PLR dapat diukur pada pasien sepsis setelah pasien masuk rumah sakit dan diambil sampel darahnya untuk dilakukan pemeriksaan darah lengkap. Penelitian ini diadakan untuk mengetahui korelasi antara nilai PLR dengan tingkat keparahan pasien sepsis yang di rawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan nilai PLR dengan derajat keparahan sepsis pada pasien di RS Dr. Saiful Anwar Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan nilai PLR dengan derajat keparahan pasien sepsis yang di rawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan nilai PLR pada pasien syok sepsis, sepsis dan non-sepsis berdasarkan diagnosis akhir sepsis dan non-sepsis yang dirawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang
2. Mengetahui perbedaan nilai PLR pada pasien berdasarkan kategori qSOFA score yang di rawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

1. Menambah pengetahuan tentang nilai PLR yang dapat digunakan sebagai nilai bantu prognosis pada pasien sepsis yang di rawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang
2. Memberikan pengetahuan dengan bukti ilmiah tentang hubungan nilai PLR dengan derajat keparahan pasien sepsis yang di rawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan pengetahuan baru dan masukan kepada dokter serta petugas kesehatan tentang manfaat pemeriksaan nilai PLR untuk mengetahui derajat keparahan pasien sepsis di RS Dr. Saiful Anwar Malang.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis adalah sindrom respon tubuh terhadap inflamasi secara sistemik yang biasa disebut *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dan dibuktikan dengan adanya infeksi pada tubuh berdasarkan hasil kultur darah yang positif maupun dugaan infeksi secara klinis (Guzman-Cottrill *et al.*, 2012). Menurut *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2016, definisi baru sepsis adalah kondisi adanya disfungsi organ yang mengancam jiwa karena respon tubuh yang tidak normal terhadap infeksi. Mikroorganisme yang dapat menyebabkan sepsis sangat beragam, akan tetapi sepsis yang terjadi di rumah sakit lebih sering diakibatkan oleh bakteri meskipun *fungus* sepsis juga dapat terjadi di rumah sakit. Bakteri yang paling sering menginfeksi pasien sepsis adalah *S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. Pyogenes*, *S. Aureus*, termasuk *S. Aureus Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Dan bakteri yang jarang ditemukan sebagai penyebab sepsis antara lain; *Klebsiella spp*, *Beta-haemolytic streptococci group C dan G*, *Candida albicans*, dan bakteri anaerob (Wiley, 2010).

Sepsis dapat dibagi menjadi 3 jenis berdasarkan kondisi pasien, antara lain:

1. Sepsis tanpa komplikasi adalah sindrom respon inflamasi sistemik tubuh terhadap infeksi yang sedang berlangsung dan diikuti hasil kultur darah yang positif maupun dugaan infeksi secara klinis (Guzman-Cottrill *et al.*, 2012).
2. *Severe sepsis* atau sepsis berat yaitu kondisi dimana pasien mengalami infeksi dan menjadi sepsis yang diikuti dengan komplikasi berupa *acute organ dysfunction* pada sistem kardiovaskular, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Guzman-Cottrill *et al.*, 2012). Sepsis berat merupakan hasil dari *Community-acquired infections*, yaitu infeksi yang didapat dari komunitas maupun *Health-care-associated infections*, infeksi yang didapat saat pasien mendapatkan layanan kesehatan di fasilitas kesehatan (Angus & Poll, 2013).
3. Syok sepsis dapat diartikan sebagai kondisi hipoperfusi dan hipotensi yang persisten setelah dilakukan resusitasi cairan, pemberian inotropik dan terapi *vasopressor* (Angus & Poll, 2013)

Menurut definisi 'sepsis 3', sepsis berat tidak lagi digunakan dalam mengelompokkan pasien dan hanya dibagi menjadi dua yaitu sepsis dan syok sepsis. Sepsis di definisikan sebagai kondisi disfungsi organ yang mengancam jiwa yang diakibatkan oleh disregulasi respon host terhadap infeksi yang terjadi (Singer *et al.*, 2016). Sedangkan syok sepsis di definisikan sebagai bagian dari kondisi sepsis dengan adanya abnormalitas pada sistem sirkulasi dan metabolik tubuh yang menyebabkan kematian. Definisi 'sepsis 3' dibuat oleh *ESICM-SCCM Sepsis Redefinitions Task Force* (Levy *et al.*, 2003).

2.1.2 Kriteria Sepsis

Systemic Inflammatory Response Syndrome harus meliputi 2 atau dari kriteria berikut:

1. temperatur tubuh lebih dari 38° C (100,4° F) atau dibawah 36° C (96,8° F)
2. laju pernapasan lebih dari 20 kali per menit (atau PaCO₂ kurang dari 32 torr)
3. denyut nadi lebih dari 90 kali per menit
4. jumlah leukosit lebih dari 12.000/mm³ atau kurang dari 4.000/mm³. (Guzman-Cottrill *et al.*, 2012).

Sepsis juga biasanya diikuti dengan takikardi, alkalosis respiratorik, asidosis metabolik (Nguyen *et al.*, 2006).

Pada *Surviving Sepsis Campaign* sebelumnya, kriteria pasien syok sepsis adalah sebagai berikut:

- Hipotensi refraktori: tekanan sistolik <90 mmHg atau Mean Arterial Pressure (MAP) <70 mmHg
- Refraktori dapat diartikan sebagai hipotensi yang terjadi setelah pemberian cairan kristaloid sebanyak 30 mL/kg, dan pasien bergantung pada *vasopressor* setelah diberikan cairan resusitasi yang adekuat.

Kriteria sepsis menurut definisi 'sepsis 3' yaitu: (Singer *et al.*, 2016)

- Kriteria klinis sepsis: adanya disfungsi organ yang dibuktikan dengan kenaikan dua poin atau lebih pada *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA)

Score. (Pada pasien dengan infeksi, kenaikan poin SOFA Score sebanyak 2 poin memberikan angka mortalitas sebesar 10%).

- Pasien dengan curiga terkena infeksi, yang memungkinkan untuk dirawat lebih lama di dalam ICU atau meninggal di dalam rumah sakit, dapat diidentifikasi dengan menggunakan *Quick Sequential Organ Failure Assesment* (qSOFA) Score dengan dua atau lebih tanda dibawah ini:

- Hipotensi: Tekanan sistolik ≤ 100 mm Hg
- Perubahan status mental (GCS < 15)
- Takipneu: Laju pernapasan ≥ 22 kali/ menit

Dan pasien dapat dikatakan berada di kondisi syok sepsis apabila memenuhi dua kriteria dibawah ini:

1. Hipotensi persisten setelah diberikan cairan resusitasi dan membutuhkan *vasopressor* untuk mempertahankan Mean Arterial Pressure (MAP) > 65 mmHg
2. Serum laktat > 2 mmol/L.

Karena denyut jantung, laju pernapasan, dan data laboratorium lainnya tidak termasuk kriteria, diagnosis dan penegakkan syok sepsis menjadi lebih sederhana hanya dengan dua kriteria. Peningkatan serum laktat > 2 mmol/L pada pasien syok sepsis menandakan adanya hipoperfusi jaringan dan adanya disfungsi organ pada pasien kritis. Pada definisi dan kriteria yang baru, nilai cutoff serum laktat turun dari angka 4 mmol/L menjadi 2 mmol/L dan telah menjadi marker yang sensitif untuk kondisi syok sepsis (Lee & An, 2016).

2.1.3 Patofisiologi Sepsis

Invasi secara direk atau langsung menghasilkan interaksi antara sel host dan bakteri merupakan mekanisme utama bakteri dapat menyebabkan sepsis dan syok sepsis. Sepsis merupakan sindrom respon fisiologis tubuh akibat agen infeksius. Tanda klinis seperti demam, takikardi dan hipotensi sering ditemukan, tetapi perjalanan penyakit sepsis ditentukan oleh jenis, ukuran dan letak mikroorganisme tersebut menginfeksi tubuh serta faktor genetik yang menentukan sistem imun tubuh pasien.

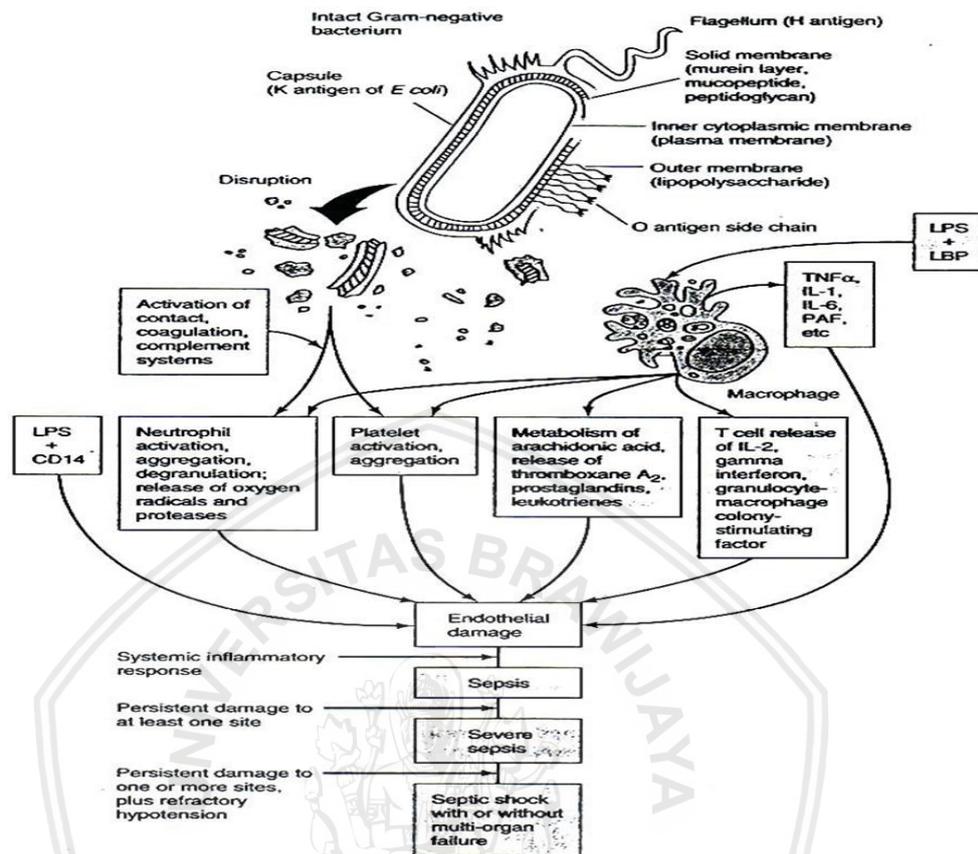
Sistem imun non-spesifik (*innate*) yang terdiri atas komponen selular (leukosit, makrofag, sel NK, sel dendritik) dan komponen humoral (komplemen dan sistem koagulasi) diaktifkan pada tahap awal sepsis. Sistem imun ini berfungsi untuk menghambat pertumbuhan, replikasi serta mengeliminasi bakteri dari host. Saat sistem imun *innate* diaktivasi, maka terjadi peningkatan dari *Reactive Oxygen Species* (ROS), *Nitric Oxide* (NO), protease yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel tubuh pasien itu sendiri serta disfungsi jaringan. Aktivasi sistem imun *innate* akan melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6.

Setelah terjadi proses sistem imun non-spesifik, infeksi kemudian akan menginisiasi respon seluler host melalui aktivasi *Toll-Like Receptors* (TLRs). *Lipopolysaccharide* (LPS) atau disebut *endotoxin* yang terdapat pada dinding bakteri Gram negatif akan berikatan dengan *Lipopolysaccharide Binding Protein* (LBP) di CD₁₄. TLRs paling banyak ditemukan di leukosit dan makrofag, dan beberapa jenis TLRs ditemukan di sel endothel. Tiap jenis TLRs memiliki spesifitas yang berbeda untuk tiap produk dari bakteri, virus dan jamur. Respon

humoral host terhadap sepsis yaitu dengan mengaktivasi kaskade komplemen melalui interaksi non-spesifik dengan permukaan sel bakteri atau virus, melalui ikatan antara antibodi dan protein dari organisme infeksius.

Pada bakteri Gram negatif terdapat LPS yang bisa disebut juga sebagai *endotoxin* merupakan komponen dari permukaan luar membran sel yang dapat menstimulasi sel host untuk menghasilkan respon inflamasi dan menyebabkan pasien jatuh ke kondisi sepsis maupun syok sepsis. Interaksi LPS dengan sel host terjadi saat fase pertumbuhan bakteri Gram negatif, dan pada saat fase lisis sel setelah penggunaan antibiotik. LPS sebagai inisiator *endogenous cascade* pada kejadian inflamasi menyebabkan perubahan fisiologis pada host, bekerja pada sel endotel vaskuler dan pada makrofag. Pada endotel vaskuler, endotoxin menyebabkan vasodilatasi dan penurunan tonus vasomotor. Vasodilatasi endotel disebabkan oleh nitric oxide yang di rangsang oleh interaksi endotoxin didalam sel host. *Endotoxin* juga berperan menstimulasi makrofag untuk melepaskan *platelet-activating factor*. *Platelet-activating factor* merupakan mediator fosfolipid yang menstimulasi adhesi sel dan mempercepat kerja sitokin (Dumont *et al.*, 2016).

Lain halnya dengan bakteri Gram positif, pada permukaan luar membran sel bakteri Gram positif terdapat komponen *peptidoglycan* dan polimer *non-peptidoglycan*, yaitu *techoid acids* yang dapat menstimulasi pelepasan sitokin TNF- α dan IL-1.



Gambar 2.1 Patogenesis sepsis (Dumont *et al.*, 2016)

Elaborasi dari eksotoksin yang menginisiasi respon inflamasi merupakan mekanisme major kedua bakteri dapat menyebabkan sepsis dan syok sepsis. Kelompok *toxic shock syndrome toxins* ini dihasilkan oleh strain dari *S. aureus* dan strain dari grup *S. Pyogenes* dan berperan sebagai superantigen. Eksotoksin ini mampu untuk berikatan dengan *antigen-presenting groove* dan ke sel T limfosit. Toksin ini juga dapat berikatan dengan *antigen-presenting groove* pada MHC class II di makrofag dan berikatan di sel T limfosit yang spesifik. (Dumont *et al.*, 2016).

2.2 Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)

Pemeriksaan darah lengkap yang meliputi platelet dan limfosit rutin dilakukan pada pasien sepsis. Saat inflamasi terjadi, sel neutrofil, makrofag, sel *natural killer* mengaktivasi pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6) yang dapat merangsang pembentukan platelet (Cho *et al.*, 2012). *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR) adalah sebuah marker prognostik yang bisa digunakan sebagai penanda inflamasi. PLR dapat digunakan sebagai marker pada penyakit kardiovaskuler dan malignansi (Ni, 2016). Pada pasien dengan *adenocarcinoma*, memiliki nilai *cutoff* PLR 172,24 dan memiliki nilai sensitivitas sebesar 48,4% dan nilai spesifitas sebesar 88,9% (Wang *et al.*, 2013). PLR juga merupakan marker mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler. Pada penyakit kardiovaskuler, nilai *cut off* PLR adalah 108,56 dan memiliki spesifitas 67,81% dan sensitivitas 87,38% (Koseoglu *et al.*, 2015). Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, parameter PLR meningkat pada beberapa kondisi antara lain: akut iskemik mesenterium, *rheumatoid arthritis*, *renal cell carcinoma* (Biyikli *et al.*, 2018). Nilai PLR signifikan lebih tinggi pada pasien dengan infeksi bakteri Gram negatif, polimikrobia, dan pasien negatif kultur bakterinya dibandingkan dengan pasien dengan infeksi bakteri Gram positif (Djordjevic *et al.*, 2018). Dan ketika dibandingkan antara kelompok infeksi polimikrobia dengan hasil kultur negatif, didapatkan hasil signifikan nilai PLR yang rendah pada pasien yang terinfeksi polimikrobia. Pasien dengan infeksi nosokomial selama masa pemantauan memiliki nilai PLR yang lebih tinggi dari hari pertama masuk rumah sakit. Sehingga peningkatan PLR juga memiliki korelasi dengan lamanya hari pasien di dalam ICU (Kutlucan *et al.*, 2016).

PLR dapat dihitung dengan cara membagi hasil hitung absolut platelet dengan hasil hitung absolut limfosit yang sudah diperiksa pada pasien. Pada suatu penelitian di Nigeria, rata rata nilai normal PLR, berkisar di angka 75-199 pada penduduk sehat di Nigeria (Ni, 2016). Di beberapa penelitian, para peneliti telah menggunakan berbagai poin cut off untuk nilai PLR, tetapi poin *cut off* tersebut hanya dapat digunakan untuk beberapa populasi saja. Pada pasien dengan diabetes ketoasidosis yang dirawat di ICU selama 90 hari, poin cut off optimal yang digunakan adalah PLR 267.67 yang ditentukan dengan indeks Youden untuk menentukan kelompok PLR rendah dan kelompok PLR tinggi (Liu *et al.*, 2016). Pasien dengan PLR yang lebih tinggi dari 267.67 memiliki resiko tinggi untuk readmisi dan mortalitas dalam 90 hari. Pada suatu penelitian, pasien yang di diagnosis dengan sepsis dan syok sepsis, nilai mean PLR pada grup yang mati dalam 30 hari setelah masuk rumah sakit adalah 207.60 dan nilai mean PLR pada pasien yang bertahan hidup selama 30 hari setelah masuk rumah sakit adalah 168.31 (Biyikli *et al.*, 2018).

2.2.1 Platelet

Platelet atau trombosit adalah sel darah yang tidak berinti dan berbentuk seperti cakram. Ukuran trombosit berkisar antara 2-4 μm dengan volume 7-8 fl. Trombosit berasal dari sitoplasma megakariosit yang berada di sumsum tulang. Trombosit memiliki umur di dalam tubuh sekitar 7-10 hari. Hitung normal trombosit berkisar antara $150-450 \times 10^9$ per liter darah lengkap (Dewitte *et al.*, 1999). Untuk mempertahankan jumlah trombosit tiap hari nya, diperkirakan 100 juta trombosit baru harus di produksi oleh megakariosit di sumsum tulang. Megakariosit berasal dari *pluripotent hemapoeitic stem cells* dan melakukan diferensiasi. Megakariosit matur dengan proses replikasi endomitosis inti, yang

memperbesar volume sitoplasma saat jumlah inti bertambah dua kali lipat. Jumlah trombosit di modulasi oleh faktor seperti trombopoietin, kemokin, atau ekspresi lokal dari reseptor permukaan ligand megakariosit. Trombopoietin membantu trombosit dalam hal diferensiasi serta sebagai regulasi trombopoiesis atau pembentukan trombosit (Born, 2012).

Trombosit memiliki fungsi seperti "*band-aids*" untuk aliran darah dan merespon terhadap cedera di pembuluh darah dengan merubah bentuk serta mengeluarkan granula dan melakukan agregasi untuk pembentukan sumbatan platelet pada tempat yang luka. Trombosit juga secara sekunder berperan dalam regulasi proses angiogenesis dan *innate immunity* (Venkata *et al.*, 2013). Pada saat trombosit bersinggungan dengan tempat luka, trombosit melakukan perubahan seperti: trombosit membengkak, ukuran membesar, bentuk menjadi ireguler dengan tonjolan di permukaannya. Apabila jumlah trombosit berkurang dari jumlah normal, akan terjadi kebocoran darah secara spontan pada pembuluh darah kecil. Trombosit memiliki reaksi terhadap cedera di pembuluh darah, dimulai dari proses adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi. Pada saat tubuh terdapat cedera di pembuluh darah, proses adhesi trombosit terjadi, sejumlah ADP dan tromboksan A₂ kemudian akan disekresikan (Faranita *et al.*, 2016). Bila konsentrasi ADP meningkat, akan terjadi aktivasi trombosit yang berdekatan. Serotonin juga dilepaskan pada proses penutupan luka ini dan menyebabkan vasokonstriksi, dan kemudian dapat membentuk sumbat hemostatik primer. Hemostatik primer terdiri atas trombosit dan benang fibrin. Selanjutnya, terjadi aktivasi membran fosfolipid (PF₃) untuk memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi. Membran fosfolipid tersedia untuk dua macam reaksi kaskade koagulasi. Reaksi pertama (tenase) meliputi faktor IXa, VIIIa, X dalam proses

pembentukan faktor Xa. Reaksi kedua (protrombinase) menghasilkan trombin dari interaksi faktor Xa, Va dan protrombin (II). *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) pada granula spesifik di dalam trombosit merangsang sel otot polos pembuluh darah untuk memperbanyak diri dan menghasilkan proses penyembuhan vaskuler lebih cepat setelah luka (Faranita *et al.*, 2016).

Berkurangnya jumlah platelet darah atau trombositopenia merupakan hal yang sering ditemukan pada pasien di ruang ICU dengan kondisi sepsis dan syok sepsis. Pasien dengan trombositopenia memiliki episode perdarahan mayor, meningkatkan insiden *acute kidney injury* (AKI), dan pemanjangan waktu rawat di ruang ICU. Pasien dikatakan trombositopenia apabila hitung platelet pasien kurang dari 150.000/ μ l (Venkata *et al.*, 2013). Trombositopenia pada pasien sepsis dapat terjadi dalam beberapa mekanisme. Salah satu mekanismenya yaitu penurunan produksi trombosit di sumsum tulang karena adanya efek inhibisi dari toksin patogen, konsumsi obat atau mediator inflamasi saat hematopoiesis terjadi. Pengurangan waktu paruh trombosit di sirkulasi dan destruksi trombosit dapat dihubungkan dengan kejadian saat inflamasi sepsis terjadi, proses koagulasi di intravaskular dan mekanisme imunitas tubuh. Lalu melalui mekanisme koagulopati, seperti *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), sekuestrasi trombosit oleh leukosit merupakan salah satu mekanisme stres yang menyebabkan trombositopenia pada pasien sepsis. Melalui mekanisme ini, jumlah destruksi trombosit berkorelasi dengan keparahan infeksi dan karakteristik respon host terhadap patogen infeksi (Dewitte *et al.*, 1999).

2.2.2 Limfosit

Limfosit adalah sel darah putih mononuklear yang terdiri atas sel T, sel B dan sel *natural killer* (NK). Limfosit bertanggung jawab untuk menghasilkan antibodi, membunuh secara direk bakteri, virus, sel tumor dan meregulasi respon imun tubuh (LaRosa & Orange, 2008). Sel T, sel B dan sel NK berasal dari sel progenitor yang berada di sumsum tulang. Kemudian sel progenitor bermigrasi menuju kelenjar thymus dan menerima sinyal melalui reseptor nyadan terjadi proses maturasi menjadi sel T. Sementara sejumlah lainnya akan tetap di sumsum tulang membentuk sel B limfosit. Sel limfosit dapat ditemukan di aliran darah dan jaringan limfonodus (Wesche, 2005). Nilai normal hitung limfosit pada orang normal berkisar $10-3.0 \times 10^9$ / liter. Sel T memiliki peran membunuh sel kanker dan mengontrol respon tubuh terhadap benda asing. Sementara sel B memiliki peran membentuk antibodi tubuh untuk melawan antigen yang masuk ke dalam tubuh. Sel NK berfungsi untuk memberikan respon cepat terhadap beberapa jenis zat asing, terutama sel kanker dan sel yang terinfeksi oleh virus.

Pasien dengan sepsis adalah pasien yang immunosupresi, dibuktikan dengan adanya ketidakmampuan sistem imunitas tubuh untuk eradikasi infeksi primer, kemudian menimbulkan infeksi sekunder (Hotchkiss *et al.*, 2005). Pada pasien sepsis terjadi penurunan fungsi imunitas tubuh, seperti bergesernya profil sitokin dari sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh Th1 menjadi sitokin anti-inflamasi yang dihasilkan oleh sel Th2, peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi seperti Interleukin-10 (IL-10), dan deaktivasi dari sel monosit serta terjadi apoptosis dari sel limfosit dan sel dendritik. Apoptosis limfosit pada pasien sepsis dapat terjadi karena 2 jalur, antara lain oleh karena kematian reseptor atau karena jalur yang di mediasi oleh mitokondria. Apoptosis melalui jalur

kematian reseptor dapat di mediasi oleh beberapa reseptor seperti, Fas, reseptor TNF tipe 1, *death receptor* 3, reseptor TRAIL tipe 1. Sehingga dengan kematian reseptor ini akan menyebabkan aktivasi caspase 8. Pada jalur yang di mediasi oleh mitokondria, mitokondria melepaskan faktor proapoptosis dan menyebabkan rangsangan pengeluaran *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan iskemik terjadi. Pada jalur mitokondria ini, terjadi aktivasi caspase 9. Kemudian caspase 8 dan 9 ini yang akan mengaktifasi caspase 3 dimana caspase 3 ini berperan penting dalam proses jalur kematian sel. Penelitian sebelumnya, telah menunjukkan bahwa terjadi kematian sel limfosit secara apoptosis di beberapa organ, seperti di limpa dan saluran cerna (Hotchkiss *et al.*, 2005).

2.3 SOFA Score

Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) score adalah sistem skoring atau penilaian terhadap fungsi beberapa sistem organ di dalam tubuh (neurologi, darah, liver, ginjal, tekanan darah/hemodinamik) dan menentukan skor berdasarkan data yang didapat dari tiap sistem organ yang di nilai. Semakin tinggi nilai SOFA score semakin tinggi kemungkinan mortalitas pasien (Schmidt, 2014). SOFA score telah di akui oleh *European society of Intensive care Medicine* dan *Society of Critical Care Medicine* sebagai marker untuk diagnosis sepsis. SOFA score dibuat pada pertemuan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) pada tahun 1994 dan terdapat revisi pada tahun 1996. Penilaian SOFA score yang dilakukan pada hari pertama pasien masuk ICU merupakan indikator yang baik untuk menilai prognosis pasien (Gupta *et al.*, 2017).

2.3.1 Penilaian SOFA Score pada Pasien Sepsis

Sepsis dengan diikuti disfungsi beberapa organ dapat dinilai menggunakan SOFA score. Penilaian fungsi 6 sistem organ dimulai dari skor 0 yang menandakan fungsi organ normal sampai dengan skor 4 yang menandakan kegagalan fungsi yang berat dan maksimum nilai SOFA score adalah 24.

Beberapa sistem organ yang dinilai pada SOFA score antara lain:

1. Sistem Respirasi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$), mmHg(kPa)
2. Sistem Koagulasi (*Platelet Count*, $\times 10^3$)
3. Liver (Bilirubin, mg/dl)
4. Sistem Kardiovaskular (MAP)
5. Sistem Saraf Pusat (GCS)
6. Renal (Kreatinin, mg/dL dan urine output mL/d)

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiratory PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
	--with respiratory support--				
Coagulation Platelets x10 ³ /mm ³	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Liver Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	< 1.2 (< 20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	> 12.0 (> 204)
CVS Hypotension	No hypo- tension	MAP < 70 mm Hg	dop ≤ 5, or dob (any dose)*	dop > 5, epi ≤ 0.1, or norepi ≤ 0.1*	dop > 15, epi > 0.1, or norepi > 0.1*
CNS Glasgow coma score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinine, mg/dl (μmol/l)	< 1.2 (< 110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	> 5.0 (> 440)
or urine output				or < 500 ml/d	or < 200 ml/d

Tabel 2.1 SOFA score (Vincent *et al.*, 2002)

Kegagalan fungsi organ maksimum biasanya didapatkan langsung setelah pasien masuk ICU, meskipun perbedaan waktu maksimum didapatkan pada beberapa sistem dan organ. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh ESICM, rata-rata waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kondisi kegagalan fungsi organ yang maksimum dengan SOFA score ≥ 3 poin adalah 1,1-2,9 hari. Untuk sistem neurologi berkisar dari 1,6 hari dan untuk kegagalan organ liver membutuhkan waktu sekitar 4,9 hari (Vincent *et al.*, 2002).

2.4 Quick SOFA (qSOFA) Score

Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score merupakan sistem skoring atau penilaian yang digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan kecurigaan infeksi dan memiliki resiko besar untuk mengalami perburukan di luar ruang intensif. Ada tiga kriteria penilaian pada qSOFA antara lain: tekanan darah, laju pernafasan dan status kesadaran pasien. *quick SOFA (qSOFA)* direkomendasikan untuk mengidentifikasi pasien yang dicurigai infeksi untuk berkembang menjadi sepsis (Singer *et al.*, 2016)

2.4.1 Penilaian qSOFA Score pada Pasien Sepsis

Kriteria yang dinilai pada qSOFA adalah:

1. Tekanan darah sistolik kurang dari 100mmHg
2. Laju pernafasan lebih dari 22x/menit
3. Glasgow Coma Scale kurang dari 15

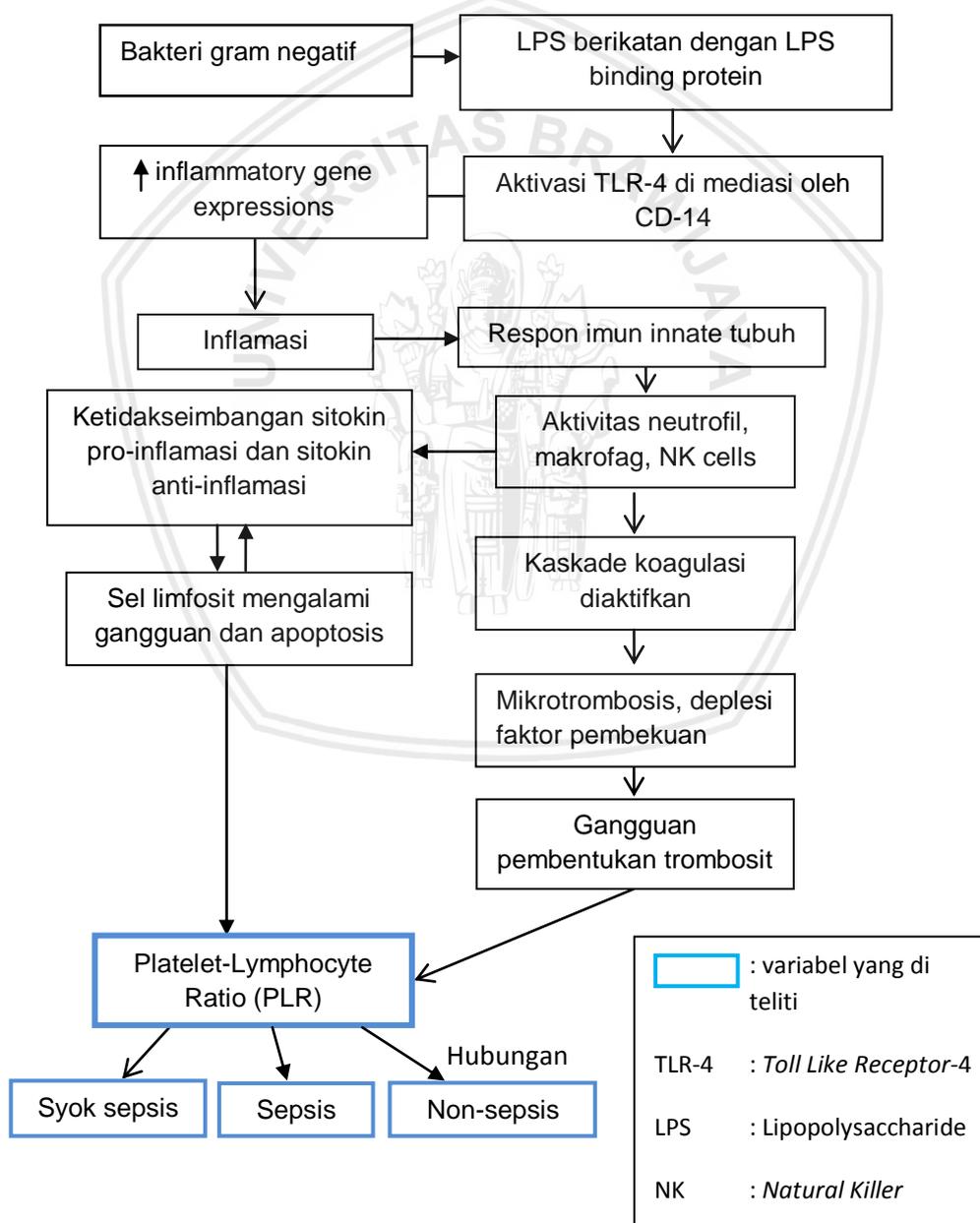
Rentang nilai qSOFA adalah mulai dari 0-3. Jika nilai qSOFA lebih dari 3 maka pasien tersebut memiliki resiko yang lebih besar untuk meninggal atau mengalami perpanjangan perawatan di ruang ICU (Singer *et al.*, 2016).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual

Konsep yang mendasari penelitian ini, terdapat dalam bagan berikut:



Keterangan:

Pada kondisi sepsis, terjadi proses infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif. Bakteri Gram negatif memiliki dinding sel yang terbuat oleh lipopolisakarida. Lipopolisakarida akan berikatan dengan LPS binding protein di sel host melalui aktivasi dari reseptor *Toll like Receptor-4* (TLR-4) yang terdapat pada makrofag, monosit dan neutrofil. Kemudian akan memicu peningkatan ekspresi dari gen inflamasi. Setelah terjadinya inflamasi, tubuh akan merespon dengan respon imun *innate*, sehingga akan memicu aktivitas neutrofil, makrofag dan juga sel *natural killer*. Sel-sel tersebut akan mengeluarkan mediator pro-inflamasi seperti sitokin TNF *alfa*, IL-6, IL-1, kemokin (IL-8), prostaglandin, dan histamin. Sitokin proinflamasi tersebut akan memicu produksi dari *Nitric Oxide* (NO), sehingga kadar *Nitric Oxide* (NO) akan meningkat di dalam darah. Hal ini akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi pembuluh darah, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, perekrutan neutrofil ke jaringan serta aktivasi dari kaskade koagulasi. Trombositopenia terjadi pada pasien sepsis karena terjadinya perekrutan trombosit ke daerah endotel untuk melawan patogen bersamaan dengan sel lainnya. Penurunan kadar limfosit juga terjadi akibat mengalami gangguan tidak dapat mensekresikan sitokin anti-inflamasi terhadap antigen spesifik. Sejumlah limfosit akan mati karena apoptosis selama sepsis berlangsung yang diakibatkan oleh pelepasan glukokortikoid endogen yang diinduksi oleh stres, sehingga *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR) kemudian dapat terukur dari pembagian nilai platelet dengan nilai limfosit pada pasien sepsis. Kemudian nilai PLR dapat di korelasikan dengan derajat keparahan pasien sepsis, yaitu pasien syok sepsis, sepsis dan non-sepsis.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah dan tujuan penelitian maka hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Terdapat hubungan nilai PLR pada pasien sepsis, syok sepsis, dan non-sepsis berdasarkan diagnosis akhir sepsis dan non-sepsis serta berdasarkan kategori qSOFA score yang dirawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien untuk melihat hasil lab darah lengkap yang meliputi jumlah platelet dan limfosit dan melihat korelasi nya pada pasien sepsis yang di rawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis klinis syok sepsis, sepsis dan non-sepsis yang didapatkan dari data sekunder berupa rekam medis pasien di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

4.2.2 Sampel

Jumlah sampel penelitian berjumlah 30 pasien dengan melihat data sekunder yang didapatkan dari rekam medis pasien yang terdiagnosis klinis sepsis, syok sepsis dan non-sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah:

- Pasien dengan diagnosis klinis sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dari Januari 2017 sampai Desember 2017 yang didalamnya terdapat data lab pemeriksaan darah

lengkap meliputi limfosit dan platelet, serta hasil pemeriksaan laboratorium yang lain menunjang diagnosis.

- Pasien pediatri dan dewasa dengan data rekam medis dan data lab pemeriksaan darah lengkap yang meliputi limfosit dan platelet dan data lainnya yang menunjang diagnosis syok sepsis, sepsis dan non-sepsis.

Dan kriteria eksklusi penelitian ini adalah:

- Pasien neonatus dengan diagnosis klinis syok sepsis, sepsis dan non-sepsis
- Pasien yang tidak memiliki data lab pemeriksaan darah lengkap meliputi platelet dan limfosit dan diagnosis klinis syok sepsis, sepsis dan non-sepsis

Penghitungan jumlah sampel yang diambil menggunakan rumus *rule of thumb* karena jumlah populasi tidak dapat diketahui secara pasti. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 30 pasien karena sudah representatif dan telah memenuhi syarat *rule of thumb* dengan jumlah minimal 30 sampel (Murti, 2010).

4.3 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

- Nilai PLR

2. Variabel tergantung

- Derajat keparahan sepsis (syok sepsis, sepsis dan non-sepsis)

4.4 Tempat dan Waktu Pelaksanaan Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang pada Bulan Juli hingga Agustus 2018.

4.5 Definisi Operasional

- a. Sepsis adalah kondisi adanya disfungsi organ yang mengancam jiwa karena respon tubuh yang tidak normal terhadap infeksi.
- b. Syok sepsis adalah bagian dari kondisi sepsis dengan ditemukan disfungsi dari sistem sirkulasi dan metabolik tubuh yang berhubungan dengan tingginya angka kematian.
- c. Non-sepsis adalah kondisi pasien yang dirawat di rumah sakit dengan diagnosis klinis selain syok sepsis dan sepsis.
- d. Penegakkan diagnosis pasien syok sepsis dan sepsis adalah dengan melihat skor qSOFA pasien. Apabila skor ≥ 2 , maka pasien dikatakan mengalami kondisi sepsis.
- e. Penegakkan diagnosis pasien non-sepsis adalah dengan melihat skor qSOFA pasien < 1 dan melihat diagnosis klinis dari rekam medis.
- f. Platelet atau trombosit adalah salah satu bagian dari sel darah, yaitu keping darah yang memiliki peran dalam proses terjadinya pembekuan darah.
- g. Limfosit adalah salah satu bagian dari sel darah, yaitu sel darah putih yang memiliki peran dalam sistem imun tubuh. Limfosit terdiri atas 3 macam sel antara lain: sel B, sel T, dan sel *natural killer*.
- h. Rekam medis didapatkan dari Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
- i. Rekam medis yang digunakan adalah pada pasien dengan diagnosis sepsis, shock sepsis dan non-sepsis periode Januari 2017-Desember 2017.

j. Nilai platelet dan limfosit didapatkan dari pemeriksaan darah lengkap oleh Laboratorium Sentral RS Dr. Saiful Anwar Malang.

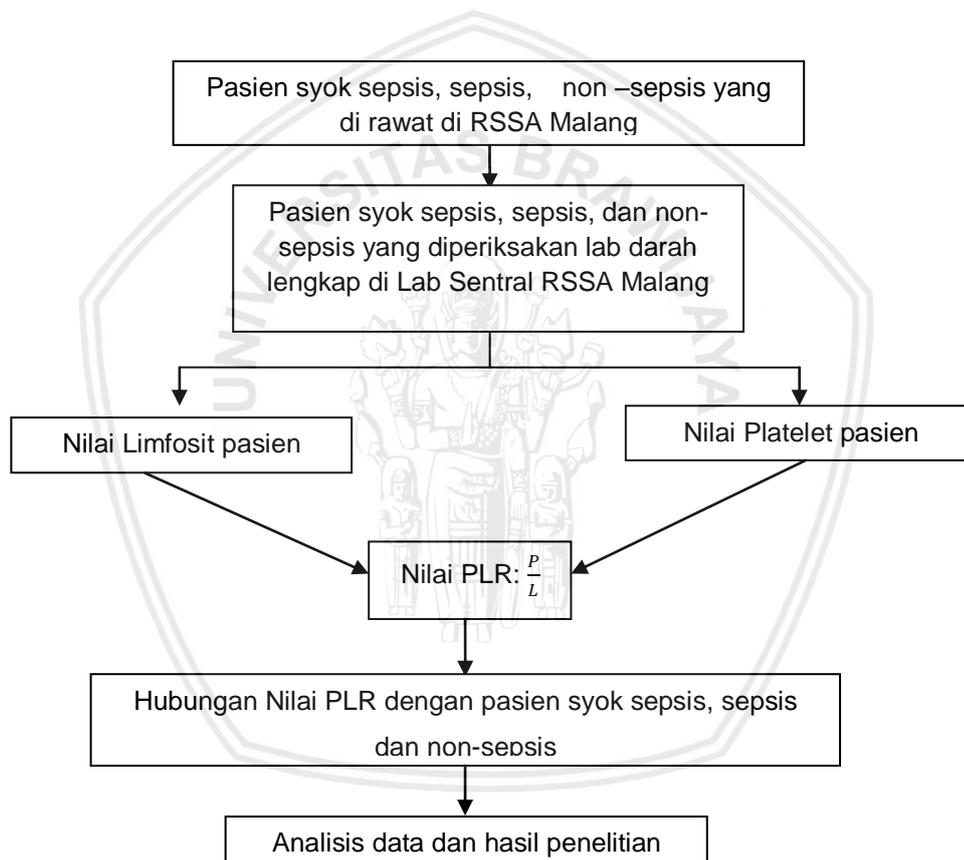
4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Langkah-langkah Pengambilan Data Rekam Medis:

1. Mengurus perizinan dan persetujuan dari komisi etik di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.
2. Melihat dan mencatat rekam medis pasien di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.
3. Lembar rekam medis Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang yang dilihat mulai bulan Januari 2017 hingga Desember 2017.
4. Lembar pengumpulan data pemeriksaan darah lengkap di Lab Sentral Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar mulai bulan Januari 2017 hingga Desember 2017.
5. Software Microsoft Excel 2007 untuk membuat dummy tables pasien yang terdiagnosis syok sepsis, sepsis, dan non-sepsis mulai bulan Januari 2017 hingga Desember 2017 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.
6. Kalkulator sebagai alat bantu hitung pada analisis data.
7. Melihat dan mencatat hasil pemeriksaan lab darah lengkap pasien dengan diagnosis syok sepsis, sepsis dan non-sepsis di Lab Sentral Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.
8. Data rekam medis dan data lab darah lengkap yang terkumpul kemudian akan di pilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan.

9. Menghitung *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR) dengan cara membagi nilai platelet dengan limfosit pada tiap pasien yang sudah dikumpulkan data lab pemeriksaan darah lengkap di Lab Sentral Rumah Sakit Saiful Anwar
10. Data yang terkumpul selanjutnya akan dianalisis menggunakan uji statistik
11. Laporan hasil penelitian.

4.6.2 Alur Penelitian



4.7 Analisis Data

Data-data yang telah dikelompokkan dan ditabulasi kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan fasilitas SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 17.0 for Windows dengan tingkat signifikansi atau nilai probabilitas 0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

Untuk mengetahui apakah terdapat keragaman antar perlakuan dilakukan uji hipotesis asosiasi. Metode yang dapat digunakan yaitu uji beda oneway ANOVA. Selain itu juga dilakukan uji perbandingan menggunakan metode korelasi Pearson.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif untuk mengetahui korelasi nilai PLR terhadap derajat keparahan pasien sepsis yang di rawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang pada Bulan Januari 2017 hingga Desember 2017. Kemudian, penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui perbedaan nilai PLR pada pasien sepsis, syok sepsis dan pasien non-sepsis yang di rawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Dari 30 pasien yang dijadikan subjek penelitian ini, di dapatkan 4 pasien dengan diagnosis syok sepsis, 13 pasien dengan diagnosis sepsis, dan 13 pasien merupakan pasien non-sepsis.

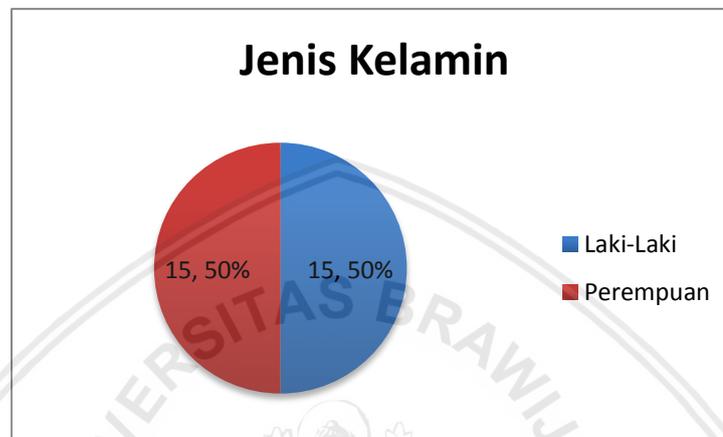
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Syok sepsis	Sepsis	Non-sepsis
	(4)	(13)	(13)
Diagnosis qSOFA		Sepsis (8)	Non-sepsis (22)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	1	8	7
Perempuan	3	5	6
Nilai PLR	17,49± 19,06	41,47± 32,16	28,23± 36,05

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

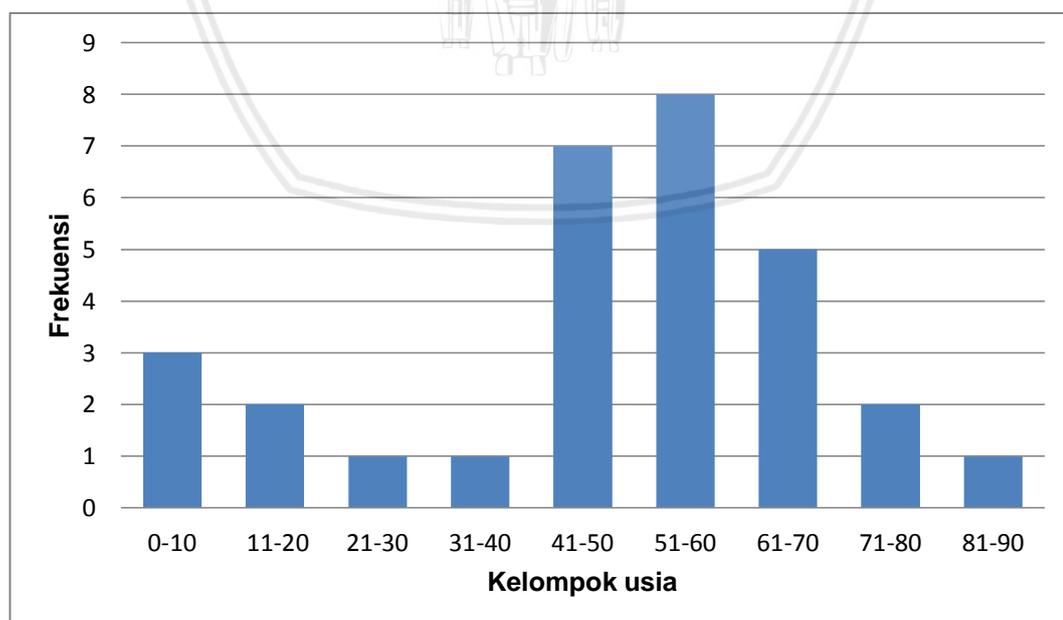
5.1.1 Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

Pada penelitian ini subjek terdiri dari 15 pasien laki-laki dan 15 pasien perempuan.



Gambar 5.1 Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

5.1.2 Karakteristik Berdasarkan Usia

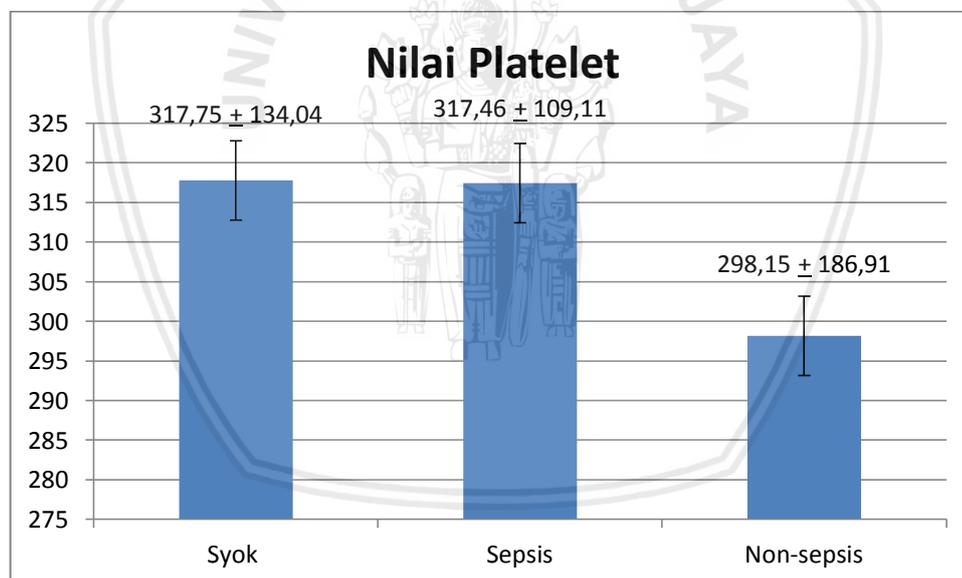


Gambar 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Kelompok usia subjek pada penelitian ini yang terendah adalah kelompok usia 0 sampai dengan 10 tahun, dan yang kelompok usia tertua adalah 81 sampai dengan 90 tahun. Pada penelitian ini subjek kelompok usia terbanyak adalah 51 sampai dengan 60 tahun yaitu 8 pasien.

5.1.3 Nilai Platelet pada Pasien

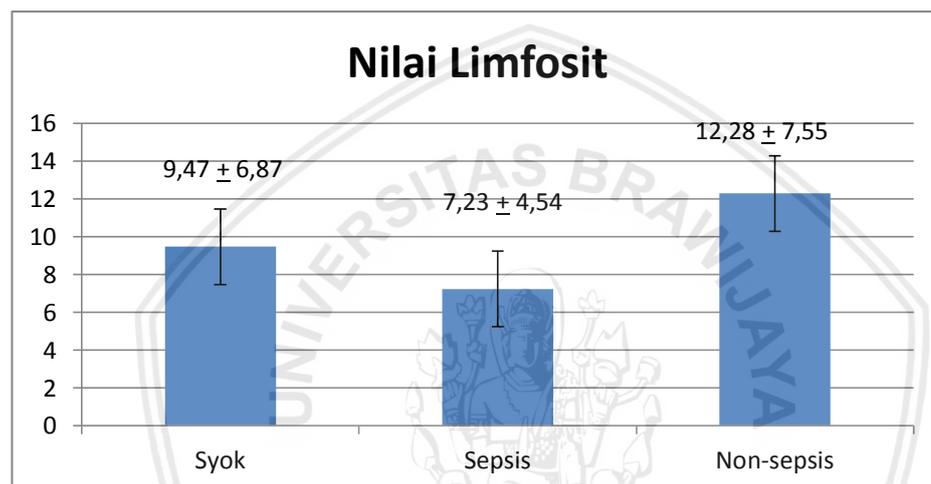
Dari total 4 pasien dengan diagnosis syok sepsis didapatkan rata-rata nilai platelet adala 317,75, sedangkan dari 13 pasien dengan diagnosis sepsis didapatkan rata-rata nilai platelet adalah 317,46. Dan pada 13 pasien non-sepsis didapatkan rata-rata nilai platelet 298,15.



Gambar 5.3 Nilai rata-rata platelet pada pasien

5.1.4 Nilai Limfosit pada Pasien

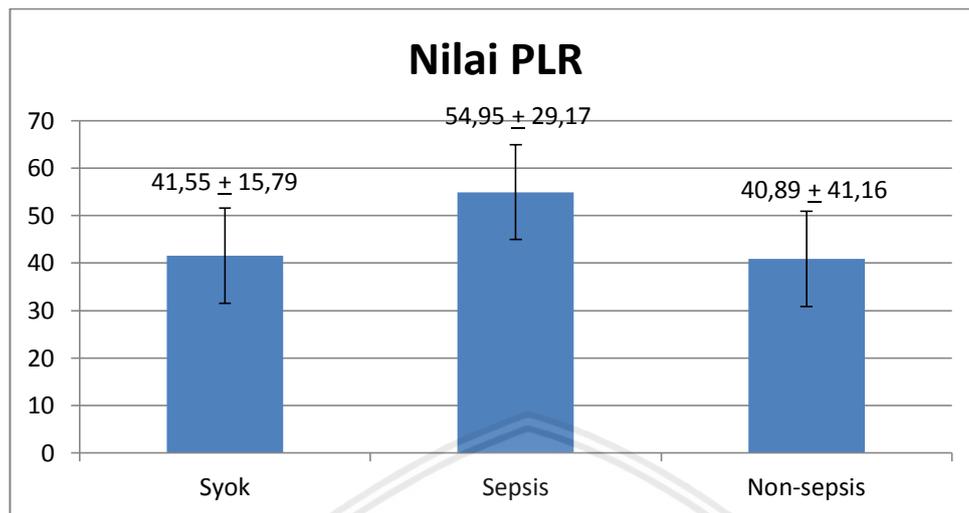
Dari total 4 pasien dengan diagnosis syok sepsis didapatkan rata-rata nilai limfosit adalah 9,47, sedangkan dari 13 pasien dengan diagnosis sepsis didapatkan rata-rata nilai limfosit adalah 7,23. Dan pada 13 pasien non-sepsis didapatkan rata-rata nilai limfosit 12,28.



Gambar 5.4 Nilai rata-rata limfosit pada pasien

5.1.5 Nilai PLR pada Pasien

Dari total 4 pasien dengan diagnosis syok sepsis didapatkan rata-rata nilai PLR adalah 41,55, sedangkan dari 13 pasien dengan diagnosis sepsis didapatkan nilai rata-rata PLR 54,95. Dan pada 13 pasien non-sepsis didapatkan rata-rata nilai PLR 40,89.



Gambar 5.5 Nilai rata-rata PLR pada pasien

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas Data

Berdasarkan uji Shapiro-Wilk diperoleh bahwa data PLR pada ketiga kelompok subjek penelitian yaitu $p = 0,268$ dan $0,00$ ($p > 0,005$), sehingga dapat dikatakan data terdistribusi normal.

5.2.2 Uji Homogenitas

Berdasarkan uji Levene yang dilakukan, didapatkan bahwa pada data PLR ketiga kelompok subjek penelitian memiliki $p = 0,421$ ($p > 0,05$), dan pada kelompok kategorikal qSOFA score didapatkan $p = 0,447$ ($p > 0,05$), sehingga dapat dikatakan data ketiga kelompok memiliki varian yang sama atau homogen.

5.2.3 Uji Oneway ANOVA

Pada uji oneway ANOVA terhadap nilai PLR, diantara ketiga kelompok subjek penelitian didapatkan nilai $p = 0,548$ ($p < 0,050$), sehingga dapat

disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan nilai PLR yang signifikan secara statistik pada kelompok pasien syok sepsis, sepsis, dan non-sepsis. Kemudian pada uji oneway ANOVA nilai PLR dengan kelompok kategorikal qSOFA score didapatkan nilai $p = 0,299$ ($p < 0,050$), sehingga dapat disimpulkan juga bahwa tidak ada perbedaan nilai PLR yang signifikan secara statistik pada kelompok kategorikal pasien qSOFA score.

5.2.4 Uji Korelasi Pearson

Berdasarkan uji korelasi pearson, didapatkan hasil hubungan antara nilai PLR dengan derajat keparahan pasien sepsis nilai $p = 0,655$ ($p < 0,050$), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara nilai PLR dengan derajat keparahan pasien sepsis berdasarkan diagnosis akhir. Kemudian pada uji korelasi pearson antara nilai PLR dengan kelompok kategorikal qSOFA score didapatkan nilai $p = 0,299$ ($p < 0,050$), sehingga dapat disimpulkan juga bahwa tidak ada hubungan antara nilai PLR dengan derajat keparahan sepsis berdasarkan kategori qSOFA score.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Korelasi Nilai PLR dengan Derajat Keparahan Sepsis

6.1.1 Derajat Sepsis Berdasarkan Diagnosis Akhir

Berdasarkan hasil perhitungan statistik yang telah dilakukan, didapatkan $p = 0,548$ ($p < 0,050$) antara nilai PLR dengan derajat keparahan pada pasien sepsis berdasarkan diagnosis klinis akhir pasien. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan positif antara nilai PLR dengan derajat keparahan sepsis berdasarkan diagnosis klinis akhir pasien. Pada penelitian ini, rata-rata nilai PLR pada pasien syok sepsis adalah 41,55, pada pasien sepsis rata-rata nilai PLR adalah 54,95 dan pada pasien non-sepsis adalah 40,89. Nilai PLR tidak mempengaruhi kondisi sepsis secara langsung, melainkan mempengaruhi secara langsung terhadap *SOFA score* pada skor koagulasi yang dipengaruhi oleh jumlah platelet pasien. Pada kelompok syok sepsis, nilai PLR memiliki standar deviasi sebesar 15,79, pada kelompok sepsis standar deviasi sebesar 29,17, dan pada kelompok non-sepsis standar deviasi sebesar 41,16. Standar deviasi yang dimiliki oleh kelompok non-sepsis lebih besar dari nilai rata-rata yang dimiliki, menandakan bahwa hasil sebaran data yang kurang baik dan jauh dari nilai rata-rata. Karena standar deviasi merupakan cerminan penyimpangan yang sangat tinggi, sehingga penyebaran data menunjukkan hasil yang tidak normal dan menyebabkan bias.

6.1.2 Derajat Sepsis Berdasarkan kategori qSOFA score

Berdasarkan hasil perhitungan statistik yang telah dilakukan, didapatkan $p = 0,299$ ($p < 0,050$) untuk nilai PLR dengan derajat keparahan pada pasien sepsis berdasarkan kategori qSOFA score. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan positif antara nilai PLR dengan hasil qSOFA score pada pasien yang di rawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Biyikli (2017) bahwa pada pasien yang di diagnosis sepsis dan syok sepsis yang bertahan hidup dan mati tidak memiliki perbedaan nilai PLR yang signifikan. Pada pasien yang bertahan hidup selama 30 hari setelah dirawat, didapatkan rata-rata nilai PLR sebesar 207,60 dan pada pasien yang mati didapatkan nilai rata-rata PLR sebesar 168,31. Kemudian pada penelitian tersebut memberikan data bahwa nilai qSOFA score memberikan hasil yang positif signifikan terhadap derajat keparahan pasien sepsis dan kematian dibandingkan dengan nilai PLR. Pada penelitian lainnya, menunjukkan bahwa pada 25 pasien syok sepsis yang dapat bertahan hidup memiliki nilai PLR 203,57 dan pada pasien yang tidak dapat bertahan hidup selama 28 hari setelah onset syok terjadi memiliki nilai PLR 142,69 (Pachot *et al.*, 2006).

Pada hasil penghitungan nilai rata-rata platelet pada ketiga kelompok subjek penelitian, didapatkan nilai sebesar 317,75 pada kelompok pasien syok sepsis, 317,46 pada kelompok pasien sepsis dan 298,15 pada pasien non-sepsis. Pada ketiga kelompok nilai platelet masih dalam batas normal yaitu $150-450 \times 10^9$ per liter darah lengkap. Pada kelompok pasien syok sepsis dan kelompok pasien sepsis tidak memiliki perbedaan nilai yang signifikan. Dan pada kelompok pasien non-sepsis nilai rata-rata terendah didapatkan, sebesar 298,15. Menurut teori, nilai platelet pada kelompok syok

sepsis harusnya mengalami trombositopenia dibandingkan kelompok non-sepsis. Platelet memiliki peran sebagai elemen yang penting untuk menghubungkan antara proses hemostasis, inflamasi dan perbaikan jaringan di dalam tubuh. Platelet yang aktif karena proses inflamasi akan berinteraksi dengan sel endotelial, granulosit, monosit dan limfosit, sehingga interaksi antara platelet dengan sel yang aktif saat inflamasi akan menstimulasi atau menghambat fungsi dari sel lain tersebut. Pasien sepsis akan mengalami gangguan fungsi platelet yaitu gangguan pada mekanisme antikoagulan. Sehingga pada pasien sepsis berat cenderung memiliki trombositopenia akibat gangguan produksi platelet, peningkatan pemakaian platelet saat inflamasi berlangsung dan terjadi peningkatan destruksi platelet (Faranita, Trisnawati and Lubis, 2016). Platelet akan teraktivasi pada kondisi penyakit inflamasi antara lain: *rheumatoid arthritis*, *inflammatory bowel disease*, arterial trombosis, asma dan sepsis. Peningkatan rasio platelet dan limfosit menunjukkan penurunan relatif limfosit dan respon imun yang di mediasi oleh limfosit, yang berperan penting pada proses apoptosis sel sitotoksik (Kim *et. al.*, 2017). Banyak faktor yang menyebabkan nilai platelet dan limfosit dapat berubah pada pasien sepsis maupun syok sepsis, antara lain adalah pemberian obat yang menyebabkan sistem imun menyerang sel platelet tubuh sendiri dan kemudian platelet akan dihancurkan. Obat-obatan yang bisa mensupresi sumsum tulang dalam pembentukan platelet adalah heparin, quinine, antibiotik sulfas dan antikonvulsan (Daly, 2011). Pada pasien yang terdiagnosis kanker dan dalam masa pengobatan kemoterapi juga dapat mempengaruhi nilai hitung platelet dalam tubuh. Kemudian pasien yang mengkonsumsi alkohol juga bisa mempengaruhi nilai hitung

platelet (George JN, *et al.*, 2015). Penurunan nilai limfosit pada pasien rumah sakit juga dipengaruhi banyak faktor antara lain, terapi radiasi pada pasien kanker, penggunaan obat steroid, dan pengobatan kemoterapi (Deska Pagana, K., & Pagana, T. J, 2008). Sepengetahuan peneliti masih sedikit jurnal yang membahas mengenai korelasi nilai PLR dengan derajat keparahan sepsis serta nilai PLR sebagai prediktor syok sepsis.

6.2 Implikasi Hasil Penelitian

Dari penelitian ini, dapat diketahui bahwa nilai PLR tidak memiliki korelasi secara langsung dengan derajat keparahan pada pasien sepsis. Sehingga disimpulkan bahwa nilai PLR tidak dapat dijadikan dasar dalam memprediksi kejadian syok pada pasien sepsis.

6.3 Keterbatasan Penelitian

1. Masih sedikit jurnal yang membahas mengenai hubungan antara nilai PLR dengan kondisi syok sepsis dan sepsis sehingga sulit untuk mendapatkan jurnal yang mendukung penelitian.
2. Masih sedikit jurnal yang membahas mengenai nilai PLR yang dapat digunakan sebagai prediktor syok pada pasien sepsis sehingga sulit untuk mendapatkan jurnal yang mendukung penelitian.
3. Jumlah pasien syok sepsis, sepsis dan non-sepsis yang tidak seimbang, dimana jumlah pasien non-sepsis dan sepsis yang lebih banyak dari jumlah pasien syok sepsis.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa pada hipotesis penelitian:

1. Tidak ada hubungan antara nilai PLR terhadap derajat keparahan pasien sepsis berdasarkan diagnosis akhir dan berdasarkan kategori qSOFA score yang di rawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang pada periode Bulan Januari 2017 sampai dengan Desember 2017

7.2 Saran

Berikut ini merupakan saran-saran dari peneliti untuk mengadakan perbaikan di masa mendatang:

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai korelasi antara nilai PLR dengan derajat keparahan pasien sepsis usia neonatus.
2. Perlu dilakukan penambahan jumlah subjek untuk penelitian lanjutan mengenai korelasi nilai PLR pada pasien syok sepsis, sepsis dan non-sepsis.
3. Perlu dilakukan pencatatan berkala pada rekam medis untuk mengetahui data dan mengevaluasi data terbaru hasil lab darah lengkap pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Angus, D.C. & Poll, T. Van Der. 2013. Sever Sepsis and Septic Shock.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan RI (2007) 'Laporan Riskesdas Nasional 2007'.
- Biyikli, E., Kayipmaz, A.E. & Kavalci, C. 2018. Effect of platelet-lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock. *American Journal of Emergency Medicine*, 36(4): 647-650.
- Born, G. 2012. Platelets: Past, present and future. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 210.
- Can, E., Hamilcikan, S & Can, C. 2017. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*.
- Cho, M.S., Bottsford-Miller, J., Vasquez, H.G., Stone, R., Zand, B., Kroll, M.H., et al., 2012. Platelets Increase the Proliferation of Ovarian Cancer Cells. *Blood Journal*, 120(24): 4869-4872.
- Deska Pagana, K., & Pagana, T. J. (2008). *Mosby's Diagnostic and Laboratory Reference*, 9th Edition. New York, NY: Elsevier
- Dewitte, A., Lepreux, S., Villeneuve, J., Rigotherier, C., Combe, C., Ouattara, A., et al., 2017. Blood Platelets and Sepsis Pathophysiology: A New Therapeutic Prospect in Critical Ill Patients. *Journal Annals of Intensive Care*, 7: 115.
- Djordjevic, D., Rondovic, G., Surbatovic, M., Stanojevic, I., Udovicic, I., Andjelic, T., et al., 2018. Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured

Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia?. *Journal Mediator of Inflammation*. 2018: 1-15.

Dumont, T., Francis-Frank, L., Chong, J & Balaan, M.R. 2016. Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Nursing Quarterly*, 39(1): 3-13

Faranita, T., Trisnawati, Y. & Lybis, M. 2016. Gangguan Koagulasi pada Sepsis. *Sari Pediatri*, 13(3): 226.

George JN, et al. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. <http://www.uptodate.com/home>. Di akses 24 Januari, 2019.

Guzman Cottrill, J.A., Cheesebrough, B., Nadel, S. & Goldstein, B. 2012. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, and Septic Shock. *Elsevier*, 4: 97-103

Hotchkiss, R.S & Karl, I.E. 2000. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis: A Review of Current Information. *Shock*: 1-15.

Hotchkiss, R.S., Osmon, S.B., Chang, K.C., Wagner, T.H., Coopersmith, C.M. & Karl, I.E. 2005. Accelerated Lymphocyte Death in Sepsis Occurs by Both the Death Receptor and Mitochondrial Pathways. *The Journal of Immunology*, 174(8): 5110-5118

Hytychova, T. & Bezdekova, B. 2015. Retrospective Evaluation of Blood Culture Isolates and Sepsis Survival Rate in Foals in the Czech Republic: 50 Cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5): 660-666.

Ikinciogullari, A., Koseoglu, S., Kilic, M., Atan, D., Ozcan, K.M., Cetin, M.A., et al., 2015. New Inflammation Parameters in Sudden Sensorineural Hearing Loss: Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*, 10(3): 197-200.

Kutlucan, L., Kutlucan, A., Basaran, B., Dagli, M., Basturk, A., Kozanhan, B, et al., 2016. The Predictive Effect of Initial Complete Blood Count of Intensive Care Unit Patients on Mortality, Length of Hospitalization, and

Nosocomial Infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(8): 1467-1473.

LaRosa, D.F. & Orange, J.S. 2008. Lymphocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2 Suppl.2): 364-369.

Levy, M.M. et al (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCO/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, 31(4).

Liu, W.Y., Lin, S.G., Wang, L.R., Fang, C.C., Lin, Y.Q., Braddock, M., et al., 2016. Platelet to Lymphocyte Ratio: A Novel Prognostic Factor for Prediction of 90 day Outcomes in Critically Ill Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Journal of Medicine (United States)*, 95(4): 1-7.

Murti, Bhisma. 2006. Desain dan Ukuran Sampel untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif di Bidang Kesehatan. Yogyakarta: UGM press.

Nguyen, H.B., Rivers, E.P., Abrahamian, F.M., Moran, G.J., Abraham, E., Trzeciak, S., et al. 2006. Severe Sepsis and Septic Shock: Review of The Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Annals of Emergency Medicine*, 48(1).

Ni, A. 2016. Reference Values of Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Healthy Adults in North Central Nigeria. *Journal of Blood & Lymph*, 6(1): 1-4.

Odeh, M. 1996. Sepsis, Septicaemia, Sepsis Syndrome, and Septic Shock: The Correct Definition and Use. *Postgraduate Medical Journal*, 72 (844): 66.

Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., et al., 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.

Runtunuwu, A.L. 2009. Peran Inflamasi dalam Patofisiologi Sepsis dan Syok Septik pada Anak. 1(11): 166-173.

Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., et al., 2016. The Third International Consensus Definitions for

Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *American Medical Association*, 5(3): 801-810.

Venkata, C., Kashyap, R., Christopher Farmer, J. & Afessa, B. 2013. Thrombocytopenia in Adult Patients with Sepsis; Incidence, Risk Factors, and its Association with Clinical Outcome. *Journal of Intensive Care*, 1(1): 1-10.

Wesche, D. E. 2005. Leukocyte Apoptosis and its Significance in Sepsis and Shock. *Journal of Leukocyte Biology*, 78(2): 325-337.

Wiley, J. 2010. ABC of Sepsis. *Blackwell Publishing LTD*.

