

**KORELASI PARAMETER HEMATOLOGI DAN IMUNOLOGI
SEBAGAI INDIKATOR PENUNJANG DIAGNOSIS PADA NEONATUS
DENGAN SEPSIS**

***HEMATOLOGY AND IMMUNOLOGY PARAMETER CORRELATIONS
AS INDICATORS SUPPORTING DIAGNOSIS IN NEONATUS WITH
SEPSIS***

SKRIPSI SARJANA SAINS

Oleh

CANDRA SATAHI RIDWANTO SIMANGUNSONG



**FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS NASIONAL
JAKARTA
2020**

**KORELASI PARAMETER HEMATOLOGI DAN IMUNOLOGI
SEBAGAI INDIKATOR PENUNJANG DIAGNOSIS PADA NEONATUS
DENGAN SEPSIS**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
SARJANA SAINS DALAM BIDANG BIOLOGI**

Oleh

**CANDRA SATAHI RIDWANTO SIMANGUNSONG
183112620120059**



**FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS NASIONAL
JAKARTA
2020**

FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS NASIONAL

Skripsi, Jakarta Februari 2020

Candra Satahi Ridwanto Simangunsong

KORELASI PARAMETER HEMATOLOGI DAN IMUNOLOGI SEBAGAI INDIKATOR PENUNJANG DIAGNOSIS PADA NEONATUS DENGAN SEPSIS

ix + 40 halaman, 4 tabel, 2 lampiran

Sepsis salah satu penyebab utama angka mortalitas yang tinggi pada neonatus di negara berkembang. Untuk menegakkan diagnosis perlu dilakukan pengamatan faktor risiko, gejala klinis dan penilaian laboratorium. Aspek laboratorium salah satu kunci yang berperan penting dalam menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus. Kombinasi parameter hematologi dan imunologi menjadi tolok ukur respon inflamasi pada infeksi baik bakteri, virus dan jamur. Hubungan antara parameter diharapkan memberikan gambaran terhadap klinisi sebagai indikator penunjang diagnosis. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data historitikal dari RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Sebanyak 95 neonatus yang terdiagnosis sepsis diteliti dengan data parameter hematologi (jumlah leukosit, jumlah platelet, I/T rasio, NLR dan PLR) dan parameter imunologi (CRP dan PCT) selama periode Maret sampai Desember 2019. Subjek penelitian terdiri dari 49 (51,6%) nenotatus laki-laki dan 46 (48,4%) neonatus perempuan. Hasil perhitungan deskriptif variabel penelitian menunjukkan tren sebaran data yang tidak normal berdasarkan nilai minimum, nilai maksimum, rata-rata dan simpangan baku. Kesimpulan dari hasil uji korelasi menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara parameter hematologi dengan parameter imunologi sebagai indikator penunjang diagnosis pada neonatus dengan sepsis.

Kata kunci : hematologi, imunologi, neonatus, sepsis neonatal

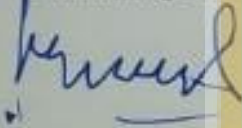
Daftar bacaan : 59 (1977-2020)

Judul Skripsi : KORELASI PARAMETER HEMATOLOGI DAN IMUNOLOGI
SEBAGAI INDIKATOR PENUNJANG DIAGNOSIS PADA
NEONATUS DENGAN SEPSIS

Nama Mahasiswa : Candra Satahi Ridwanto Simiangunsong

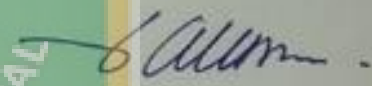
Nomor Pokok : 183112620120059

Pembimbing Pertama



Dra. Noortiningsih, M. Biomed.

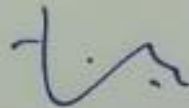
Pembimbing Kedua



Dr. Gautama Wisnubudi, M.Si.



Dekan



Dr. Tatang Mitra Setia, M.Si.

Tanggal lulus : 20 Februari 2020

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa dengan segala rahmat dan nikmat-Nya, penyusunan skripsi yang berjudul **“Korelasi Parameter Hematologi Dan Imunologi Sebagai Indikator Penunjang Diagnosis Pada Neonatus Dengan Sepsis”** dapat diselesaikan dengan baik. Tulisan skripsi ini dimaksud untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar sarjana S-1 Program Studi Biologi Medik, Universitas Nasional.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan skripsi ini banyak mengalami kendala, namun berkat rahmat Tuhan Yang Maha Esa dan bimbingan, bantuan, serta kerjasama dari berbagai pihak sehingga kendala yang dihadapi tersebut dapat diatasi. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Orang Tua, keluarga dan kerabat penulis yang banyak memberikan bantuan moril, material, arahan, dan selalu mendoakan keberhasilan dan keselamatan selama menempuh pendidikan.
2. Ibu Dra. Noortiningsih, M. Biomed. selaku pembimbing pertama yang telah meluangkan waktunya memberi arahan kepada penulis dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini.
3. Bapak Drs. Gautama Wisnubudi, M.Si. selaku pembimbing kedua yang telah membantu dan memberi masukan kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dra. Noverita, M.Si. selaku pembimbing akademik angkatan 2018 yang telah memberikan arahan kepada penulis selama menempuh studi di Fakultas Biologi Universitas Nasional.
5. Bapak. Dr. Tatang Mitra Setia, M.Si. selaku Dekan Fakultas Biologi Universitas Nasional.
6. Bapak Drs. Gautama Wisnubudi, M.Si. selaku Ketua Progam Studi Biologi Universitas Nasional.
7. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Biologi konsentrasi studi Biologi Medik yang telah memberikan bimbingan dan ilmu pengetahuannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.

8. dr. Nuri Dyah Indrasari, SpPK (K) selaku Kepala Departemen Patologi Klinik RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat yang telah mengizinkan penulis dalam pengumpulan data historitikal guna kelancaran dalam pelaksanaan penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
9. dr. Ninik Sukartini, DMM, SpPK (K) selaku kepala laboratorium hematologi.
10. dr. Dewi Wulandari, SpPK, MSc selaku kepala laboratorium imunologi.
11. dr. July Kumalawati, DMM. SpPK (K) selaku koordinator penelitian Departemen Patologi Klinik RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat yang telah membantu dan memberikan arahan kepada penulis dalam pengumpulan data historitikal.
12. Rekan-rekan Mahasiswa Fakultas Biologi konsentrasi studi Biologi Medik angkatan 2018 yang telah memberikan dukungan dan masukan kepada penulis.
13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.

Akhirnya, dengan segala kerendahan hati penulis menyadari masih banyak terdapat kekurangan, sehingga penulis mengharapkan adanya saran dan kritik yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini.

Jakarta, Februari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. METODE PENELITIAN	7
A. Waktu Dan Tempat Penelitian.....	7
B. Instrumen Penelitian.....	7
C. Cara Kerja.....	8
D. Analisis Data.....	8
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN	9
A. Karakteristik Subjek Penelitian	9
B. Parameter Hematologi Pada Neonatus Dengan Sepsis ..	10
C. Parameter Imunologi Pada Neonatus Dengan Sepsis	16
D. Hubungan Antara Parameter Hematologi Dan Imunologi	18
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN.....	21
A. Kesimpulan	21
B. Saran.....	21
DAFTAR PUSTAKA.....	23
LAMPIRAN	29

DAFTAR GAMBAR

Lampiran

Gambar Lampiran 1. Histogram variabel penelitian	31
--	----



DAFTAR TABEL

Naskah

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel (DOV).....	7
Tabel 2. Data karakteristik subjek penelitian dari kelompok usia dan jenis kelamin	9
Tabel 3. Data analisis deskriptif variabel penelitian.....	11
Tabel 4. Data analisis korelasi antara variabel penelitian	19

Lampiran

Tabel Lampiran 1. Data penelitian	32
Tabel Lampiran 2. Hasil analisis statistik deskriptif variabel penelitian.....	34
Tabel Lampiran 3. Hasil analisis uji normalitas variabel penelitian	34
Tabel Lampiran 4. Hasil transformasi Log 10.....	36
Tabel Lampiran 5. Hasil analisis statistik korelasi variabel	38





BAB I. PENDAHULUAN

Sepsis neonatal dapat diartikan sebagai gejala sistemik dan respon inflamasi terhadap infeksi oleh bakteri, virus, dan jamur pada periode neonatal dengan gejala awal yang bervariasi, dari hanya malas minum hingga syok sepsis (Amirullah, 2008; Baltimore, 2003). Infeksi pada bayi baru lahir dan berat badan lahir rendah masih sangat umum di Indonesia, beberapa di antaranya akan berkembang menjadi septikemia. Infeksi sistemik pada bayi baru lahir adalah penyebab umum kematian pada neonatus (Wirawati *et al.*, 2018).

Berdasarkan data penelitian Rudd *et al.* (2017), diperkirakan 48,9 juta insiden sepsis dicatat di seluruh dunia dan 11,0 juta kematian terkait sepsis yang telah dilaporkan dari 19,7% semua kematian global. Meskipun insidens sepsis menurun 37,0% dan mortalitas 52,8% dari tahun 1990 hingga 2017. Insiden sepsis dan mortalitas bervariasi secara substansial lintas kawasan, dengan beban tertinggi di Afrika sub-Sahara, Oceania, Asia Selatan, Asia Timur, dan Asia Tenggara (Rudd *et al.*, 2020). Indonesia merupakan negara dengan angka kematian bayi (AKB) yang masih tinggi. Persentase AKB salah satunya diakibatkan oleh kematian neonatus (0-28) hari sebesar 59% sehingga kematian neonatus penting untuk diperhatikan (Kemenkes RI, 2016).

Salah satu kendala untuk menurunkan angka mortalitas sepsis neonatus berkaitan dengan penegakkan diagnosis dari hasil laboratorium. Kultur darah tetap menjadi baku emas (*gold standard*) diagnosis sepsis, tetapi hasilnya diperoleh setelah 48-72 jam dan cenderung dipengaruhi oleh antibiotik yang diberikan pada saat perawatan, hanya 30-40% yang akan memberikan hasil positif (Mukhopadhyay dan Puopolo, 2012; Simonsen *et al.*, 2014). Beberapa parameter penunjang lain dapat digunakan untuk mendiagnosis sepsis neonatal seperti pemeriksaan hematologi, *C-reactive protein* dan *Procalcitonin*.

Parameter tertentu dari hitung darah lengkap (*Complete Blood Count*) digunakan sebagai biomarker peradangan dan infeksi. Jumlah total leukosit dapat digunakan untuk menunjukkan bakteremia pada pasien. Neutrofil dan monosit yang merupakan diferensiasi sel leukosit memainkan peran penting dalam fagositosis. Oleh

karena itu, pemeriksaan perubahan serial dalam sirkulasi neutrofil, monosit dan limfosit harus dilakukan. Jumlah limfosit akan menurun antara 4-6 jam setelah endotoksemia, sementara jumlah monosit akan menurun setelah 90 menit, namun jumlah neutrofil akan meningkat (Tudela *et al.*, 2012).

Pada diferensiasi sel leukosit, neutrofil adalah sel pertama yang bertanggung jawab terhadap sistem kekebalan tubuh manusia. Neutrofil tidak banyak ditemukan pada awal kehidupan bayi. Jumlah neutrofil bervariasi pada minggu-minggu pertama kelahiran dan tingkat terendah ditemukan pada saat persalinan (1.800 per milimeter kubik kemudian meningkat menjadi 7.200 per milimeter kubik pada 12 jam setelah kelahiran). Infeksi akan menyebabkan lebih banyak neutrofil ditemukan dalam darah. Jumlah neutrofil relatif rendah saat lahir dibandingkan dengan orang dewasa. “*Shift to the left*” atau pergeseran ke kiri menggambarkan respons sumsum tulang terhadap infeksi bakteri. Pergeseran ke kiri adalah peningkatan leukosit imatur dalam darah tepi, terutama neutrofil batang. Infeksi neonatal akan meningkatkan jumlah neutrofil sesuai dengan tingkat keparahan infeksi (Behrman *et al.*, 1981; Mohamed *et al.*, 2006; Senthilnayagam *et al.*, 2012).

Metode untuk menghitung jumlah leukosit perlu dilakukan untuk diagnosis dini sepsis neonatal, seperti dengan menghitung neutrofil yang belum matang (neutrofil batang, metamielosit, mielosit, promielosit dan mieloblast) terhadap neutrofil total (I/T Rasio) sebagai penanda awal sepsis neonatal. I/T Rasio adalah rasio antara jumlah neutrofil yang belum matang dengan jumlah total neutrofil. I/T Rasio dapat dihitung secara manual (menggunakan mikroskop) dan secara otomatis (menggunakan *hematology analyzer*). Sebagai indikator, granulosit neutrofil muda biasanya ditemukan pada infeksi dan septikemia. Pada jumlah diferensial sel darah putih (*White Blood Cell*), pergeseran ke kiri dapat terlihat dan I/T Rasio akan meningkat sebagai penanda awal septikemia pada bayi baru lahir, di mana I/T Rasio > 0,2 disertai dengan leukopenia. I/T Rasio pada neonatus yang tidak terinfeksi adalah 0,16 dalam 24 jam pertama kelahiran dan akan menurun menjadi 0,12 dalam 60 jam setelah kelahiran (Ang *et al.*, 1990).

Selain I/T Rasio, beberapa parameter hematologi diteliti sebagai indikator penunjang diagnosis sepsis neonatus. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan

biomarker peradangan sederhana yang murah dan mudah diperiksa, NLR didapatkan dari data hasil pemeriksaan darah lengkap dalam laboratorium (Qin *et al.*, 2016). Rasio neutrofil-limfosit di bawah kondisi fisiologis < 5 , tetapi akan meningkat menjadi > 6 dalam kondisi infeksi parah atau SIRS (*Systemic Inflammatory Respones Syndromes*) (Holub *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Jager *et al.* menunjukkan bahwa NLR dapat dianggap sebagai indikator bakteremia pada pasien di bangsal darurat (de Jager *et al.*, 2010). Holub *et al.* bahkan menyimpulkan bahwa NLR dengan *cut off* 6,2 memiliki sensitivitas 91% dan spesifitas 96% untuk pasien dengan bakteremia, sehingga NLR memiliki diagnostik yang berperan penting untuk bakteremia (Holub *et al.*, 2012). Penelitian Rusli *et al.* menghasilkan nilai NLR dengan *cut off* 9,4 yang memiliki sensitivitas 61,5% dan spesifitas 66,7% pada pasien neonatus yang terdiagnosis sepsis (Ruslie *et al.*, 2018). Berdasarkan studi dari Naess *et al.* menyimpulkan bahwa terdapat korelasi dari rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan rasio monosit-limfosit (MLR), menunjukkan probabilitas yang lebih besar untuk infeksi bakteri dan probabilitas rendah untuk infeksi virus (Naess *et al.*, 2017).

Komponen sel lainnya dalam bidang hematologi yang berkaitan dengan sepsis neonatus adalah platelet. Jumlah sel platelet yang rendah (trombositopenia) dapat dijadikan salah satu biomarker penunjang diagnosis sepsis pada neonatus. Trombositopenia neonatal (jumlah trombosit $< 150 \times 10^3 \mu\text{L}$) sering menjadi temuan umum dalam praktek rumah sakit, angka klinis dari pemeriksaan jumlah trombosit cukup untuk menegakkan diagnosis sepsis. Pada sepsis neonatal onset dini (< 72 jam), trombositopenia biasanya disebabkan infeksi *antenatal*, memiliki pola karakteristik kesembuhan tanpa komplikasi atau perawatan. Sebaliknya, pada sepsis neonatal onset lambat (> 72 jam) trombositopenia hampir selalu karena bakteri yang didapat dari infeksi *pasca-natal* atau infeksi *Necrotizing enterocolitis* (NEC), yang dengan cepat menyebabkan trombositopenia berat (jumlah trombosit $< 50 \times 10^3 \mu\text{L}$) (Chakravorty dan Roberts, 2012). Volume trombosit rata-rata (*Mean Platelet Volume*) telah digunakan dalam diagnosis, tindak lanjut, dan prediksi keparahan sepsis neonatal dan neonatus prematur (Catal *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2016; Oncel *et al.*, 2012).

Rasio lainnya dari parameter hematologi yaitu rasio platelet-limfosit (PLR) merupakan biomarker untuk peradangan sistemik (Balta *et al.*, 2013; Qin *et al.*, 2016). Studi terbaru menjelaskan bahwa platelet dan limfosit memiliki peran penting dalam proses inflamasi. PLR adalah indikator keseimbangan antara inflamasi dan trombosis. Inflamasi menyebabkan peningkatan proliferasi megakaryosit dan berkaitan dengan trombotosis. Peningkatan jumlah trombosit dan penurunan jumlah limfosit telah terbukti terkait dengan agregasi dan peradangan (Djordjevic *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2019). Hal tersebut diperkuat dari studi Arcagok dan Karabulut yang menyimpulkan bahwa rasio platelet-limfosit dapat digunakan sebagai prediktor sepsis neonatal yang baik dengan nilai *cut off* 57,7 dan memiliki sensitivitas 91,3% dan spesifitas 97,6% pada neonatus yang terdiagnosis sepsis (Arcagok dan Karabulut, 2019).

Contoh biomarker pada parameter imunologi dengan sensitivitas dan spesifitas terhadap infeksi dan inflamasi adalah beberapa interleukin, faktor nekrosis tumor (TNF), prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), imunoglobulin dan lainnya. Berbagai penelitian telah mengevaluasi beberapa penanda inflamasi yang sangat sensitif dan spesifik (C-reaktif protein/CRP, interleukin-6, interleukin-8, plasma elastase) untuk mendiagnosis sepsis neonatal dan syok sepsis. Meskipun penanda ini sangat sensitif dan spesifik, parameter ini membutuhkan peralatan canggih dan mahal. Oleh sebab itu, penanda ini tidak cukup praktis untuk pemeriksaan klinis rutin di pelayanan kesehatan masyarakat, khususnya pada negara berkembang (Manucha *et al.*, 2002).

C-reactive protein (CRP), merupakan protein fase akut utama, bagian dari pentraxin dan berperan dalam imunitas bawaan dan adaptif (Volanakis, 2001). CRP diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap infeksi (Khashabi *et al.*, 2015). Kadar CRP terdeteksi saat ada bakteri, virus dan infeksi lain, dan inflamasi non-infeksi dan keganasan (Kao *et al.*, 2006). Terlepas dari perkembangan biomarker baru, sampai saat ini CRP adalah salah satu yang paling banyak dipelajari dan tes laboratorium paling banyak digunakan untuk diagnosis sepsis neonatal (Hofer *et al.*, 2012). CRP membutuhkan waktu 10 - 12 jam untuk meningkat secara signifikan setelah timbulnya infeksi (Chirico dan Loda, 2011). Karena CRP menunjukkan peningkatan dalam

beberapa kondisi, lebih banyak digunakan dalam kombinasi dengan biomarker lain (Hofer *et al.*, 2012).

Procalcitonin (PCT) dapat digunakan sejak dini sebagai penanda sepsis yang disebabkan oleh bakteri dan merupakan pro-hormon protein pembentuk kalsitonin yang terdiri dari 116 asam amino. Waktu paruh PCT adalah 25-30 jam. Lokasi sintesis PCT tidak diketahui, studi cenderung menyatakan bahwa PCT dibentuk oleh monosit dan sel-sel hati. Konsentrasi prokalsitonin meningkat dalam 3-4 jam setelah terpapar endotoksin dan mencapai tingkat tertinggi dalam enam jam dan akan tetap tinggi selama lebih dari 24 jam. PCT telah dipelajari secara intensif sebagai penanda diagnosis sepsis neonatal. Beberapa penelitian melaporkan bahwa konsentrasi PCT plasma yang lebih tinggi ditemukan pada bayi dengan infeksi parah dan titer PCT yang rendah ditemukan ketika tidak ada tanda-tanda infeksi. Sensitivitas PCT pada sepsis neonatal dini adalah 83% - 100%, sedangkan spesifisitasnya adalah 70% - 100% (Guler *et al.*, 2009; Meisner dan Dresden-Neustadt, 2010; Stephani dan Ramires, 2014).

Beberapa studi meyakini keterkaitan sistem imunologi yang belum sempurna sebagai pertahanan awal neonatus dalam melawan infeksi patogen. Data penelitian dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin dan usia (hari) untuk melihat hubungan derajat keparahan sepsis pada neonatus laki-laki dan perempuan serta waktu terpaparnya patogen penyebab untuk menentukan sepsis termasuk SNAD atau SNAL (Desai *et al.*, 2014; Wilar *et al.*, 2016).

Pemeriksaan hematologi, CRP, dan PCT merupakan parameter penunjang diagnosis sepsis neonatal yang sering digunakan oleh klinisi pediatrik di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Karena berbagai gejala klinis dan kesulitan untuk menegaskan diagnosis sepsis pada awal neonatus, perlu untuk meneliti peran parameter hematologi, CRP dan PCT untuk mendiagnosis sepsis neonatal.

Berdasarkan tingginya angka kematian pada neonatus dengan sepsis dan kompleksitas parameter laboratorium dalam menentukan diagnosis sepsis neonatal maka penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara parameter hematologi (Jumlah leukosit, jumlah platelet, I/T Rasio, NLR, PLR) dengan parameter imunologi meliputi CRP dan PCT pada neonatus dengan sepsis. Dari hasil

penelitian diharapkan memberikan gambaran hubungan antara parameter hematologi dengan parameter imunologi sebagai indikator penunjang dalam membantu klinisi menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus lebih dini untuk menentukan intervensi medis dan perawatan intensif.

Berdasarkan kajian yang telah dijelaskan, hipotesis yang akan diuji dalam penelitian ini adalah ada hubungan yang signifikan antara parameter hematologi dengan parameter imunologi sebagai indikator penunjang diagnosis pada neonatus dengan sepsis.



BAB II. METODE PENELITIAN

A. Waktu Dan Tempat Penelitian

Pengumpulan data dilakukan pada bulan November 2019 - Februari 2020 dengan menggunakan data historikal dari LIS (*Laboratory Information System*) Laboratorium Pusat Departemen Patologi Klinik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo di Jakarta selama periode Maret sampai Desember 2019.

B. Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan data parameter hematologi lengkap meliputi jumlah leukosit, jumlah platelet, I/T Rasio, NLR dan PLR, serta pemeriksaan parameter imunologi meliputi CRP dan PCT yang tertera pada Tabel 1 sebagai definisi operasional variabel.

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel (DOV)

No	Variabel	DOV	Sumber	Satuan
1.	Jumlah leukosit	Jumlah sel darah putih pada neonatus dengan sepsis.	<i>Laboratory Information System</i>	10 ³ μ L
2.	Jumlah platelet	Jumlah sel trombosit pada neonatus dengan sepsis.	<i>Laboratory Information System</i>	10 ³ μ L
3.	I/T Rasio	Nilai perbandingan <i>immature</i> netrofil dengan neutrofil total dari sediaan hapus darah tepi pada neonatus dengan sepsis.	<i>Laboratory Information System</i>	
4.	NLR	Nilai perbandingan jumlah neutrofil dengan limfosit pada neonatus dengan sepsis.	<i>Laboratory Information System</i>	
5.	PLR	Nilai perbandingan jumlah platelet dengan jumlah limfosit yang didapatkan dari hasil pemeriksaan darah lengkap pada neonatus dengan sepsis.	<i>Laboratory Information System</i>	
6.	CRP	Konsentrasi <i>C-reactive protein</i> dalam serum pada neonatus dengan sepsis.	<i>Laboratory Information System</i>	mg/L
7.	PCT	Konsentrasi <i>Procalcitonin</i> dalam serum pada neonatus dengan sepsis.	<i>Laboratory Information System</i>	ng/mL

Parameter jumlah platelet, jumlah leukosit, total neutrofil dan total limfosit diukur dengan menggunakan alat *hematology analyzer* XN-3000 dengan metode *flow cytometry*. NLR dan PLR didapatkan dari parameter hematologi lengkap dengan membandingkan antara jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit dan jumlah platelet dengan jumlah limfosit. Sedangkan I/T Rasio merupakan perbandingan *immature* neutrofil dan neutrofil total (*immature + mature* neutrofil) yang dihitung secara manual untuk mendapatkan nilai rasio dari sediaan hapus darah tepi menggunakan mikroskop. Parameter CRP diukur menggunakan alat Roche/Hitachi Cobas C311 dengan metode *immunoturbidimetric*, dan parameter PCT diukur menggunakan alat Thermo Scientific dengan metode *immunoassay*.

C. Cara Kerja

Sebanyak 95 neonatus usia 0-28 hari yang terdiagnosis sepsis didapatkan dari data historikal LIS Laboratorium Pusat Departemen Patologi Klinik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Seleksi kriteria inklusi penelitian meliputi neonatus dengan sepsis yang diperiksa tes laboratorium dengan parameter hematologi, CRP, dan PCT secara bersamaan saat diagnosis ditegakkan. Sedangkan kriteria eksklusi ditetapkan berdasarkan usia neonatus dengan usia > 28 hari. Selanjutnya data dikelompokkan berdasarkan rentang usia (hitungan hari) dan jenis kelamin.

D. Analisis Data

Data yang dikumpulkan, diolah menggunakan program komputer SPSS 24 dengan perhitungan deskriptif (nilai minimal, nilai maksimal, rata-rata dan simpangan baku). Untuk mengetahui hubungan parameter hematologi (Jumlah leukosit, jumlah platelet, I/T Rasio, NLR, dan PLR) dengan parameter imunologi (CRP dan PCT) pada neonatus dengan sepsis maka dilakukan uji korelasi bivariante antar variabel. Masing-masing variabel numerik dilakukan uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov (Tabel Lampiran 3), jika distribusi data normal dilakukan uji parametrik menggunakan korelasi Pearson. Data yang tidak normal setelah dilakukan transformasi Log 10 (Tabel Lampiran 4) atau syarat uji korelasi Pearson tidak terpenuhi, maka dilakukan uji alternatif korelasi Spearman. Signifikansi dinyatakan pada $p < 0,05$.

BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Data karakteristik 95 subjek penelitian (Tabel Lampiran 1) dari LIS (*Laboratory Information System*) Departemen Patologi Klinik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dikelompokkan berdasarkan usia (hitungan hari) dan jenis kelamin neonatus yang terdiagnosis sepsis disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Data karakteristik subjek penelitian dari kelompok usia dan jenis kelamin

Kelompok Usia (hari)	Neonatus Terdiagnosis Sepsis				Jumlah	Persentase
	Laki-laki	Persentase	Perempuan	Persentase		
< 3	5	5,3	4	4,2	9	9,5
4 – 7	5	5,3	4	4,2	9	9,5
8 – 14	13	13,7	14	14,7	27	28,4
15 – 21	17	17,9	10	10,5	27	28,4
22 – 28	9	9,5	14	14,7	23	24,2
Jumlah	49	51,6	46	48,4	95	100

Berdasarkan Tabel 2, didapatkan neonatus dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 49 (51,6%) dan neonatus dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 46 (48,4%). Neonatus laki-laki lebih rentan terhadap sepsis neonatal daripada neonatus perempuan. Hal ini dapat dijelaskan karena faktor-faktor yang mengatur sintesis Immunoglobulin (IgG) dan mempengaruhi fungsi dari kelenjar timus mungkin ada pada kromosom X. Oleh karena itu, kehadiran sepasang kromosom X pada perempuan kemungkinan memberikan keragaman genetik yang lebih besar pada sistem imunologi perempuan dan menyumbang kekuatan yang relatif lebih besar untuk melawan infeksi. (Desai *et al.*, 2014; Wilar *et al.*, 2016).

Tabel 2 menunjukkan persentase terbanyak neonatus yang terdiagnosis sepsis pada kelompok usia minggu kedua dan ketiga, masing-masing sebesar 28,4%. Dan, pada kelompok usia minggu keempat terbanyak kedua yaitu 24,2%. Pada kelompok usia

minggu pertama menunjukkan 19% neonatus yang terdiagnosis sepsis, terbagi menjadi dua masing-masing 9,5% pada tiga hari pertama kelahiran dan pada hari ke 4-7. Hal ini menunjukkan bahwa sulitnya penegakan diagnosis sepsis pada neonatus dan berkaitan dengan waktu paparan dari patogen penyebab.

Berdasarkan waktu terpaparnya, sepsis neonatal dibagi menjadi sepsis neonatal awitan dini (SNAD) yang terjadi dalam waktu < 72 jam setelah lahir dan sepsis neonatal awitan lambat (SNAL) yang terjadi > 72 setelah kelahiran. SNAD mencerminkan transplasental atau infeksi menular dari ibu melalui saluran genital sejak dari masa kehamilan sampai kelahiran, sedangkan SNAL dikaitkan dengan infeksi nosokomial atau lingkungan *pasca-natal*, dengan puncak insiden dilaporkan antara hari ke 10 dan 22 kehidupan (Tsai *et al.*, 2014). Perkembangan studi epidemiologis telah mengamati pengurangan kasus SNAD, mungkin karena kemajuan dalam perawatan kebidanan dan penggunaan profilaksis antibiotik intrapartum untuk mencegah infeksi yang disebabkan oleh Grup B *Streptococcus* (Shim *et al.*, 2011). Sedangkan, kejadian SNAL meningkat sejalan dengan peningkatan kelangsungan hidup bayi prematur, khususnya pada mereka dengan berat lahir sangat rendah (BLSR), menunjukkan peran intervensi medis dan rawat inap dalam mempertahankan hidup patogenesis SNAL (Dong dan Speer, 2015).

B. Parameter Hematologi Pada Neonatus Dengan Sepsis

Setelah infeksi awal, patogen mulai bermultiplikasi secara lokal. Terjadi persaingan antara patogen dan kemampuan pejamu untuk membunuh patogen. Sistem pertahanan dini mendeteksi serangan mikroorganisme melalui *pathogen recognition receptors*, yakni *toll-like receptors* (TLR), yang mengenali motif makromolekul dari mikroorganisme. Stimulasi *toll-like receptors* memicu kaskade transduksi sinyal yang mengaktifasi *nuclear factor B* (NF-B) yang menimbulkan pelepasan sitokin dan kemokin. Hal ini menyebabkan vasodilatasi lokal, peningkatan permeabilitas vaskuler, perekrutan neutrofil dan monosit, dan koagulopati lokal. Eradikasi patogen tahap awal ini dapat melindungi pejamu. Jika proses ini gagal, dapat terjadi infeksi sistemik dan peradangan sistemik (sepsis). Ketidakseimbangan antara proinflamasi dan respons anti-inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan, kegagalan multi-organ, dan kematian yang disebabkan sepsis (Schulte *et al.*, 2013).

Pemeriksaan laboratorium diharapkan memberikan kontribusi yang memadai untuk menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus. Kombinasi parameter hematologi dan imunologi sering digunakan secara bersama untuk menentukan derajat keparahan inflamasi yang disebabkan oleh patogen penyebab sepsis. Beberapa parameter hematologi dan imunologi diteliti untuk melihat hubungan diantara keduanya.

Secara analisis deskriptif, hubungan antara variabel yang termasuk dalam parameter hematologi dan imunologi meliputi nilai minimal, nilai maksimal, rata-rata dan simpangan baku yang disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Data analisis deskriptif variabel penelitian

Parameter Laboratorium	Deskripsi Variabel				
	N	Min	Max	Rata-rata	SD
Σ Leukosit ($10^3 \mu\text{L}$)	95	2,11	39,80	11,24	6,63
Σ Platelet ($10^3 \mu\text{L}$)	95	1	745	183,37	170,75
I/T Ratio	95	0,02	2,90	0,26	0,38
N/L Ratio	95	0,22	19,54	2,47	2,96
P/L Ratio	95	0,03	42,65	6,87	7,41
C-Reactive Protein (mg/L)	95	0,10	344,90	50,99	78,18
Procalcitonin (ng/mL)	95	0,10	157,10	12,54	25,37

Berdasarkan data pada Tabel 3, dari 95 neonatus yang terdiagnosis sepsis didapatkan hasil perhitungan jumlah leukosit dengan nilai minimum $2,11 \times 10^3 \mu\text{L}$ dan nilai maksimum $39,80 \times 10^3 \mu\text{L}$. Nilai rata-rata dan simpangan baku jumlah leukosit adalah $11,24 \pm 6,63 \times 10^3 \mu\text{L}$. Rentang data tersebut menunjukkan peran dari parameter hitung jumlah leukosit sebagai alat skrining untuk evaluasi kemungkinan sepsis pada neonatus masih belum bisa dikesampingkan, dengan nilai normal jumlah leukosit neonatus adalah $9,10 - 34,00 \times 10^3 \mu\text{L}$. Nilai abnormal dari hitung jumlah leukosit dapat diakibatkan oleh beberapa faktor non-infeksi (pitocin ibu, demam ibu, bayi baru lahir yang menangis berkepanjangan, hipoglikemia) dan mempengaruhi pola perawatan pada neonatus (Murphy dan Weiner, 2012).

Hasil studi yang tidak jauh berbeda dilakukan oleh Setyawati *et al.* (2006), didapatkan jumlah leukosit dengan nilai minimum $5,4 \times 10^3 \mu\text{L}$ dan nilai maksimum

76,80 x 10³ µL, nilai rata-rata dan simpangan baku 19.1 ± 12,6 x 10³ µL dari 36 neonatus yang terbukti sepsis dengan hasil biakan darah positif (Setyawati *et al.*, 2006). Manucha *et al.* (2002) mengamati dari neonatus yang terbukti sepsis bahwa jumlah leukosit < 5 x 10³ µL memiliki sensitivitas 24% dan spesifitas 97%, dan jumlah leukosit < 10 x 10³ µL memiliki sensitivitas 57% dan spesifitas 76%. Untuk jumlah leukosit > 20 x 10³ µL, sensitivitas 10% dan spesifitas 86%, dengan masing-masing memiliki positif akurasi yaitu 63%, 28 % dan 10% (Manucha *et al.*, 2002). Dengan demikian jumlah leukosit berfungsi sebagai parameter yang cukup baik untuk menyaring sepsis, namun tidak dianjurkan digunakan secara klinis sebagai parameter tunggal dalam diagnosis infeksi neonatal, karena variasi nilai yang luas dan tumpang tindih antara nilai normal dan abnormal (Manucha *et al.*, 2002; Murphy dan Weiner, 2012).

Nilai minimum dan maksimum dari jumlah platelet adalah 1 x 10³ µL dan 745 x 10³ µL. Nilai rata-rata dan simpangan baku jumlah platelet adalah 183,37 ± 170,75 x 10³ µL. Data deskriptif tersebut menggambarkan keadaan trombositopenia pada neonatus dengan sepsis. Jumlah platelet janin meningkat secara linear dengan kehamilan, dari rata-rata 187 x 10³ µL pada 15 minggu ke 274 x 10³ µL pada 40 minggu. Bayi prematur memiliki rata-rata jumlah platelet lebih rendah daripada bayi cukup bulan, dengan nilai normal yang sama pada lansia sehat, anak-anak dan orang dewasa (150 - 450 x 10³ µL) (Sola dan Rimsza, 2002). Wilar *et al.* (2016) mendapatkan nilai rata-rata dan simpangan baku dalam penelitiannya yaitu 183 ± 74 x 10³ µL dari 36 neonatus yang terdiagnosis sepsis berdasarkan tanda klinis dan dengan hasil kultur biakan darah positif (Wilar *et al.*, 2016).

Trombositopenia sering dijumpai pada sepsis neonatal dengan gangguan platelet, dengan gejala klinis neonatus tampak sakit, pucat, kuning, purpura, dan hepatosplenomegali. Ada tiga mekanisme kinetik trombositopenia pada neonatus yang sama halnya terjadi pada orang dewasa yaitu, penurunan produksi platelet, peningkatan destruksi platelet dan sekuestrasi platelet (sering ditemukan pada hipersplenisme) atau kombinasi dari ketiga mekanisme tersebut. Idealnya, evaluasi trombositopenia dilakukan konfirmasi pemeriksaan sumsum tulang sebagai indikator megakaryositopoiesis (Sola dan Rimsza, 2002).

Pada sepsis neonatal, trombositopenia dijelaskan karena penurunan produksi trombosit, penghancuran trombosit yang meningkat akibat splenomegali dan retikuloendotelial sistem serta koagulasi intravaskular diseminata yang disebabkan oleh hipoplasia megakariosit. Prognosis sepsis bakterialis pada neonatus bervariasi, namun angka kematian sepsis neonatal berkaitan dengan adanya trombositopenia (Sudoyo *et al.*, 2006).

Berdasarkan waktu terjadinya, trombositopenia dapat dibagi tiga, yaitu trombositopenia fetal, trombositopenia awitan dini (TAD) dan trombositopenia awitan lambat (TAL). Trombositopenia fetal biasanya disebabkan oleh proses aloimun, autoimun, infeksi kongenital dan aneuploidi. TAD pada umumnya telah ada saat lahir atau timbul dalam 72 jam pertama kelahiran pada neonatus prematur atau dari kehamilan yang mengalami komplikasi seperti insufisiensi plasenta dan atau hipoksia janin pada preeklampsia atau pertumbuhan janin terhambat. TAD dapat diprediksi dan jumlah trombosit tidak menurun drastis atau sampai menimbulkan risiko perdarahan. TAL terjadi setelah 72 jam kehidupan hampir selalu disebabkan oleh SNAL atau enterokolitis nekrotikans (NEC). Trombositopenia telah ada seiring dengan ditemukan tanda-tanda awal sepsis atau NEC kemudian trombosit turun drastis dan mencapai titik terendah dalam waktu 24-48 jam. Penurunan trombosit dapat mencapai $50 \times 10^3 \mu\text{L}$, dan sering dibutuhkan transfusi trombosit (Murray, 2002).

Studi Choudhary *et al.* (2018) menyimpulkan bahwa jumlah platelet merupakan parameter yang sensitif terhadap sepsis neonatal. Jumlah trombosit $< 150 \times 10^3 \mu\text{L}$ memiliki sensitivitas 83,70% diikuti oleh *Mean Platelet Volume* (MPV) (75,20%) dan *Platelet Distribution Widht* (PDW) (66,70%). Spesifisitas jumlah trombosit $< 150 \times 10^3 \mu\text{L}$ juga tertinggi (65%) diikuti oleh MPV (64,30%) dan PDW (57,80%). Ketika salah satu dari dua indeks trombosit digabungkan, spesifisitas meningkat menjadi maksimum 67,0% dalam jumlah trombosit dan kelompok gabungan MPV. Sensitivitas menjadi maksimum (85,80%) dengan kombinasi jumlah trombosit dan MPV sebagai penanda untuk sepsis. Namun, ketika ketiganya diambil bersama sensitivitas tes adalah 84,10% dan spesifisitas (65,50%) (Choudhary *et al.*, 2018).

Parameter I/T rasio menghasilkan nilai minimum 0,02 dan nilai maksimum 2,90 dengan nilai rata-rata dan simpangan baku adalah $0,26 \pm 0,38$. Data tersebut

menunjukkan bahwa nilai I/T rasio pada neonatus dengan sepsis masih dalam rata-rata nilai normal $< 0,2$. Namun menurut Misra *et al.* (2013) yang mengamati data I/T rasio dari sepsis neonatal yang memiliki sensitivitas 80% dan spesifitas 65%, yang merupakan indikator yang cukup baik pada septikemia (Misra *et al.*, 2013).

Dinamika yang dihasilkan pada jumlah dan tipe-tipe leukosit darah merupakan indikator terjadinya infeksi. Selama infeksi bakteri, peningkatan neutrofil terjadi dari sumsum tulang ke dalam darah tepi, dengan demikian migrasi sel-sel neutrofil dipercepat ke jaringan yang terinfeksi. Kondisi ini sangat penting dalam sistem imun pejamu terhadap infeksi bakteri. Semakin banyak *immature* neutrofil yang ditemukan dalam aliran darah tepi dinamakan “*Shift to the left*”. Berbagai variasi digunakan untuk mengukur “*Shift to the left*”, seperti jumlah neutrofil batang absolut, rasio neutrofil batang/segmen, rasio neutrofil batang/total neutrofil dan rasio *immature* neutrofil / total neutrofil (Behrman *et al.*, 1981).

Immature neutrofil berada pada tahap yang lebih muda daripada neutrofil batang (*metamyelosit, mielosit, promyelosit dan mieloblas*). Granulosit muda ini biasanya ditemukan selama infeksi dan septikemia. Rasio *immature* neutrofil terhadap neutrofil total (I/T rasio) meningkat ketika diferensiasi sel darah putih menunjukkan pergeseran ke kiri (“*Shift to the left*”). I/T rasio $> 0,2$ telah dianggap sebagai indikator untuk septikemia pada neonatus (Aulia *et al.*, 2003; Mishra *et al.*, 2006).

Neutrofil mengalami maturasi dan diferensiasi selama 14 hari di sumsum tulang. Sebelum dilepaskan ke aliran darah tepi neutrofil disimpan sementara di *storage pool*, kemudian membutuhkan waktu 12-14 jam dari aliran aksial sebelum kontak dengan pembuluh darah. Dalam keadaan fisiologis, setelah itu neutrofil masuk ke dalam organ retikuloendotelial seperti hepar, atau kembali lagi ke sumsum tulang untuk proses apoptosis sebagai respon inflamasi (Serhan *et al.*, 2007).

Pada keadaan inflamasi neutrofil yang beradhesi dengan endotel akan mengeluarkan lisosim dan menyebabkan dinding endotel lisis dan akhirnya terbuka. Neutrofil juga membawa superoksida berupa radikal bebas yang mempengaruhi oksigenasi mitokondria. Melalui siklus GMPs, endotel mengalami nekrosis akibat proses tersebut, sehingga terjadi kerusakan pembuluh darah. Kerusakan pembuluh darah menyebabkan gangguan vaskuler yang mengakibatkan kerusakan *multiple* organ. Syok

sepsis diakibatkan oleh inflamasi sistemik dengan sitokin sebagai mediator dan berkaitan dengan trombosis dan koagulasi dalam pembuluh darah kecil sehingga berakhir dengan kematian (Guntur, 2014).

Sitokin yang berpotensi untuk melepaskan neutrofil dari sumsum tulang meliputi *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) dan *granulocyte-macrophage* (GM)-CSF. Keduanya berperan dalam jumlah neutrofil yang beredar dalam sirkulasi darah tepi, memicu proses pematangan dan aktivasi, dan memperpanjang masa hidup neutrofil. Pada saat sel limfosit mengalami apoptosis berlangsung, apoptosis spontan dari neutrofil yang terjadi karena sepsis akan tertunda, hal ini disebabkan oleh demarginasi neutrofil, dan stimulasi faktor pertumbuhan oleh *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF). Pada saat yang bersamaan, apoptosis limfosit pada kelenjar timus dan limpa meningkat. Hal ini dapat menyebabkan penekanan sistem imun, disfungsi organ multipel, dan kematian. Depresi imunitas seluler bawaan ditandai dengan penurunan persisten pada kadar sel TCD4⁺ dan peningkatan sel TCD8⁺. Rasio sel TCD4⁺/TCD8⁺ yang kurang dari 1 merupakan prediktor yang baik untuk immunosupresi dan risiko tinggi SIRS dan kegagalan multiorgan. Tingkat dari apoptosis limfosit berkorelasi dengan derajat beratnya sepsis, oleh karenanya bisa digunakan untuk menentukan kondisi pasien sepsis (membaik atau memburuk), dan jika perlu mengganti obat-obatan dengan melihat tingkat apoptosis limfosit di sirkulasi darah (de Jager *et al.*, 2012; Hotchkiss *et al.*, 2005).

Terjadi peningkatan jumlah neutrofil (neutrofilia), disertai penurunan limfosit (limfositopenia) pada infeksi bakteri. Keadaan neutrofilia terjadi akibat demarginasi, apoptosis yang terlambat, dan terdapat peningkatan stimulasi stem cell G-CSF, sehingga jumlah neutrofil meningkat. Sebaliknya keadaan limfositopenia terjadi marginasi dan redistribusi limfosit ke sistem limfatik, disertai akselerasi apoptosis (Zahorec, 2001).

Dari data perhitungan deskriptif, NLR menunjukkan nilai minimum dan maksimum sebesar 0,02 dan 19,54 dengan rata-rata dan simpangan baku adalah $2,47 \pm 2,96$. Berdasarkan analisis deskriptif nilai NLR menjelaskan keadaan SNAL mendominasi kelompok data penelitian. Hasil serupa dari studi Ozdemir *et al.* (2017) yang mendapatkan nilai rata-rata dan simpangan baku sebesar $3,69 \pm 3,0$ dari 52

neonatus yang terbukti sepsis dengan onset lambat dan dengan kultur darah positif (Ozdemir *et al.*, 2018).

Pada parameter PLR menunjukkan nilai minimum dan maksimum sebesar 0,03 dan 42,65 dengan nilai rata-rata dan simpangan baku adalah $6,87 \pm 7,41$. Karakteristik data yang sama pada neonatus sepsis dengan awitan lambat dijelaskan oleh analisis deskriptif parameter PLR. Penelitian dari Arcagok *et al.* (2019) menghasilkan data yang berbeda, nilai minimum dan maksimum yaitu 3,04 dan 38 dengan nilai rata-rata dan simpangan baku sebesar $0,089 \pm 0,044$ dari 67 neonatus yang didiagnosis SNAD. Arcagok *et al.* menyimpulkan data dari neonatus yang terbukti SNAD menghasilkan data sensitivitas 91,3% dan spesifitas 97,6%, menjadikan parameter PLR berpotensi baik untuk menunjang indikator sepsis neonatal (Arcagok dan Karabulut, 2019).

C. Parameter Imunologi Pada Neonatus Dengan Sepsis

Sedangkan dari parameter imunologi yaitu CRP dan PCT diperoleh nilai minimum dan maksimum sebesar 0,10 dan 344,90 mg/L pada CRP serta 0,10 dan 157,10 ng/mL pada PCT. Dengan nilai rata-rata dan simpangan baku adalah $50,88 \pm 78,18$ mg/L serta $12,54 \pm 24,37$ ng/mL. Kedua parameter tersebut menjelaskan keadaan sepsis yang terjadi pada neonatus dengan nilai normal CRP adalah $< 5,0$ mg/L dan nilai normal PCT $< 0,05$ ng/mL. Hasil penelitian lain dari Kumar *et al.* (2019) menunjukkan data yang berbeda dari nilai rata-rata dan simpangan baku parameter CRP yaitu 23,17 dan 32,7 mg/L serta nilai rata-rata dan simpangan baku parameter PCT $5,80 \pm 8,77$ ng/mL (Kumar *et al.*, 2019). Penelitian Arcagok *et al.* (2019) mendapatkan data dari neonatus yang terbukti SNAD menghasilkan data sensitivitas 87,9% dan spesifitas 71,3% pada parameter CRP serta data sensitivitas 83,4% dan spesifitas 98,8% pada parameter PCT. Dengan nilai *positive predictive value* (ppv) dan *negative predictive value* (npv) yang baik yaitu, 75,3% dan 86,3% pada CRP dan 98,5% dan 85,6% pada PCT. Hal ini membuat CRP dan PCT menjadikan kedua parameter sangat penting dalam indikator penunjang sepsis neonatal (Arcagok dan Karabulut, 2019).

C-reactive protein (CRP) adalah protein homopentamerik siklik yang bertindak sebagai protein reaktan fase akut yang muncul dalam darah pasien dengan kondisi inflamasi yang disebabkan oleh infeksi, trauma, tumor, sepsis dan penyakit kolagen.

CRP mengikat *phosphorylcholine*, komponen *asam teichoic* dalam organisme gram positif, dan lipopolisakarida dalam organisme gram-negatif. CRP juga dapat mengikat lisofosfatidilkolin, ribonukleoprotein, kromatin, dan histones yang berinteraksi dengan sel apoptosis. Ekspresi CRP terutama di hati, meskipun telah dilaporkan dalam neuron, monosit, limfosit, dan dalam plak aterosklerotik. Produksi CRP diinduksi oleh IL-6, IL-1 β , dan TNF- α . Sekresi protein dimulai 4-6 jam setelah stimulasi dan puncak pada sekitar 36-48 jam dengan waktu paruh sekitar 19 jam. CRP telah terbukti dapat menjadi indikator gangguan produk katalase hati dan berfungsi sebagai opsonin, yang mengakibatkan proses fagositosis terhadap bakteri dan debris lebih efisien. Aktivitas opsoniknya mungkin berdasarkan sifat kerjanya melalui interaksi dengan komponen pelengkap C1q dan antibodi fragmen (Fc) reseptor yang dapat dikristalisasi yaitu Fc- γ RI dan Fc- γ RII. Kemudian mengaktifkan jalur klasik interaksi komplemen, yang mengarah pada peningkatan respon inflamasi (Eschborn dan Weitkamp, 2019; Wientzen Jr dan McCracken Jr, 1977).

Procalcitonin (PCT) adalah prohormon kalsitonin tanpa aktivitas hormon. mRNA-nya disintesis oleh gen *CALC-I* pada kromosom 11 selama sepsis dan inflamasi. Pada individu yang sehat ditemukan dalam tiroid dan dalam jumlah kecil di paru-paru. PCT juga ditemukan dalam jaringan tubuh seperti limpa, adrenal kelenjar, dan usus serta sel limfosit dan monosit. Sintesis dirangsang oleh sitokin yang mirip dengan CRP, seperti IL-6, IL-1 β , dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α), tetapi dapat juga distimulasi secara langsung oleh *lipopolysaccharides*. PCT tampaknya tidak diatur oleh interferon- γ yang biasanya diproduksi sebagai respons terhadap infeksi virus. Fungsi fisiologis PCT selama sepsis sebagian besar tidak diketahui (Eschborn dan Weitkamp, 2019).

Dalam studi *in vitro* oleh Wiedermann *et al.* (2002), PCT termasuk protein fase akut yang dikeluarkan oleh beberapa jaringan sebagai respons terhadap berbagai rangsangan endogen dan eksogen seperti sitokin dan lipopolisakarida, bertindak sebagai *chemoattractant* untuk monosit dan kemotaksis yang tidak aktif terhadap mediator inflamasi tambahan. Sekresi protein PCT mulai dalam 2 jam setelah stimulasi, fase puncak pada 12-24 jam dan memiliki paruh waktu sekitar 24 jam (Wiedermann *et al.*, 2002).

Infeksi bakteri secara selektif menginduksi peningkatan konsentrasi PCT, karena endotoksin dilepaskan oleh dinding sel bakteri terhadap pejamu dan mengaktifkan produksi PCT dan berakumulasi pada jaringan parenkim. Kemudian konsentrasi PCT meningkat karena tidak seperti sel neuroendokrin, sel-sel parenkim tidak dapat memecah *procalcitonin* menjadi *calcitonin* yang matang. Pada neonatus yang sehat, nilai PCT plasma meningkat secara bertahap setelah lahir, mencapai nilai puncak setelah usia 24 jam (rata-rata 1,5-2,5 ng/mL, kisaran 0,1-20 ng/mL) dan kemudian turun ke nilai normal di bawah 0,5 ng/mL sebesar 48 -72 jam usia. Sejumlah penelitian pada anak-anak dan neonatus setelah usia 72 jam kelahiran, menunjukkan bahwa nilai PCT kurang dari 0,5 ng/mL tampaknya normal; meningkat menjadi 0,5-2 ng/mL tampaknya terkait dengan peradangan non-infeksi, infeksi bakteri atau infeksi virus; meningkat di atas nilai PCT 2-2,5 ng/mL, tampaknya terkait dengan infeksi sistemik bakteri atau jamur (Arcagok dan Karabulut, 2019).

Berdasarkan data hasil perhitungan deskriptif, semua variabel penelitian menunjukkan tren sebaran data yang tidak normal dari rentang antara nilai minimum dan maksimum disandingkan dengan nilai rata-rata dan simpangan baku yang tidak seimbang sesuai dengan yang ditunjukkan oleh Gambar Lampiran 1. Hal tersebut dapat terlihat dari histogram masing-masing variabel penelitian pada gambar lampiran 2. Hal ini menyatakan bahwa distribusi data tidak normal, yang tidak sesuai dengan persyaratan untuk dilakukan uji korelasi Pearson dan dibuktikan dengan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov pada seperti yang ditunjukkan pada tabel lampiran 3. Transformasi Log 10 dilakukan untuk merubah sebaran data menjadi normal seperti pada Tabel Lampiran 4, jika masih didapatkan sebaran data yang tidak normal maka dilakukan uji korelasi alternatif Spearman.

D. Hubungan Antara Parameter Hematologi Dan Imunologi

Diagnosis dini dan penentuan intervensi medis yang tepat sangat penting dalam mencegah morbiditas dan mortalitas pada neonatus dengan sepsis. Berbagai studi telah mengevaluasi sensitivitas dan spesifitas biomarker diagnostik sepsis neonatal. Namun belum ada yang menyatakan biomarker tunggal yang baik. Kombinasi parameter menjadi krusial dalam menunjang diagnosis, seperti pada penelitian ini yang menilai

hubungan antara parameter hematologi dengan imunologi. Hasil uji korelasi antara variabel penelitian meliputi jumlah leukosit, jumlah platelet, I/T rasio, NLR, PLR, CRP dan PCT yang tercantum pada Tabel Lampiran 5 telah dirangkum dan disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Data analisis korelasi antara variabel penelitian

Parameter (n=95)		Σ Leukosit	Σ Platelet	I/T Ratio	N/L Ratio	P/L Ratio	CRP	PCT
Σ Leukosit	r	1	0.376**	-0.141	0.424**	0.495**	-0.276**	-0.265**
	p		0.000	0.172	0.000	0.000	0.007	0.010
Σ Platelet	r		1	-0.288**	-0.145	0.878**	-0.799**	-0.740**
	p			0.005	0.161	0.000	0.000	0.000
I/T Ratio	r			1	0.087	-0.244*	0.367**	0.416**
	p				0.401	0.017	0.000	0.000
N/L Ratio	r				1	0.274*	0.214*	0.322**
	p					0.007	0.037	0.001
P/L Ratio	r					1	-0.672**	-0.574**
	p						0.000	0.000
CRP	r						1	0.776**
	p							0.000
PCT	r							1
	p							

Tabel 4 menyajikan hasil uji korelasi antara parameter imunologi meliputi CRP dan PCT terhadap semua parameter hematologi yang meliputi jumlah leukosit, jumlah platelet, I/T Rasio, NLR dan PLR. Hubungan negatif yang signifikan ditunjukkan pada parameter CRP dan PCT terhadap parameter jumlah leukosit dengan kekuatan hubungan yang rendah, dengan nilai $P < 0,05$ yaitu 0,007 dan 0,010 serta nilai korelasi -0,276** dan -0,265**. Pada parameter jumlah platelet menunjukkan hubungan negatif yang signifikan seperti parameter sebelumnya namun dengan kekuatan hubungan yang sangat kuat dengan nilai $P < 0,05$ yaitu 0,000 dan 0,000 serta nilai korelasi -0,799** dan -0,740**. Hal yang sama ditunjukkan pada parameter PLR terhadap parameter CRP dan PCT yaitu hubungan negatif yang signifikan namun dengan kekuatan hubungan yang kuat, ditunjukkan dengan nilai $P < 0,05$ yaitu 0,000

dan 0,000 serta nilai korelasi $-0,672^{**}$ dan $-0,574^{**}$. Hal berbeda ditunjukkan pada parameter I/T rasio dan NLR terhadap parameter CRP dan PCT. Meskipun signifikan, keduanya menunjukkan hubungan positif dengan kekuatan hubungan sedang pada I/T rasio dengan nilai korelasi $0,367^{**}$ dan $0,416^{**}$. Sedangkan kekuatan hubungan yang rendah ditunjukkan dari parameter NLR terhadap CRP namun terhadap parameter PCT dengan kekuatan hubungan yang sedang dengan nilai korelasi $0,214^*$ dan $0,322^{**}$.

Hasil uji korelasi antara parameter hematologi memberikan hasil yang berbeda. Terdapat hubungan yang tidak signifikan pada parameter jumlah leukosit dengan I/T rasio, jumlah platelet dengan NLR, dan I/T rasio dengan NLR. Masing-masing dengan nilai $P > 0,05$ yaitu 0,172, 0,161 dan 0,401. Hubungan negatif yang signifikan ditunjukkan pada parameter jumlah platelet terhadap I/T rasio dan parameter I/T rasio terhadap PLR dengan nilai $P < 0,05$ yaitu 0,005 dan 0,017 serta kekuatan hubungan yang rendah dengan nilai korelasi $-0,288^{**}$ dan $-0,244^*$. Sedangkan hubungan positif yang signifikan ditunjukkan pada semua interaksi antar variabel parameter hematologi selain yang telah disebutkan diatas dengan nilai R tertinggi ditunjukkan oleh parameter jumlah platelet terhadap PLR yaitu $0,878^{**}$. Pada parameter imunologi antara CRP dan PCT memiliki hubungan positif yang signifikan dengan kekuatan hubungan yang sangat kuat, ditunjukkan dengan nilai $P < 0,05$ yaitu 0,000 dan nilai korelasi $0,776^{**}$.

BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan arah korelasi yang positif dan negatif dengan kekuatan hubungan yang bervariasi dari rendah hingga kuat pada parameter hematologi dengan imunologi. Diantara parameter hematologi ditemukan korelasi yang tidak signifikan pada parameter jumlah leukosit dengan I/T rasio, jumlah platelet dengan NLR, dan I/T rasio dengan NLR dan antara parameter imunologi didapatkan korelasi positif yang kuat dan signifikan. Dengan demikian dapat disimpulkan hipotesis diterima yaitu ada hubungan yang signifikan antara parameter hematologi dengan parameter imunologi sebagai indikator penunjang diagnosis pada neonatus dengan sepsis.

B. Saran

Perlu dilakukan kajian lebih intensif berdasarkan onset sepsis neonatal dengan penilaian laboratorium mencakup kombinasi parameter hematologi, parameter imunologi sebagai respon inflamasi, biakan darah sebagai baku emas hingga *polymerase chain reaction* (PCR) untuk menegakkan diagnosis. Dengan demikian diharapkan mampu menekan angka kematian neonatus yang begitu tinggi akibat sepsis.



DAFTAR PUSTAKA

- Amirullah A. 2008. Sepsis pada bayi baru lahir. *Buku ajar neonatologi. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia*: 170-87
- Ang A, Ho N, Chia S. 1990. The usefulness of CRP and I/T ratio in early diagnosis of infections in Asian newborns. *The Journal of the Singapore Paediatric Society* 32: 159-63
- Arcagok BC, Karabulut B. 2019. Platelet to lymphocyte ratio in neonates: a predictor of early onset neonatal sepsis. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 11
- Aulia D, Sanjaya AI, Timan IS. 2003. The use of immature to total neutrophil (IT) ratio to detect bacteriemia in neonatal sepsis. *J Lab Med Quality Assurance* 25: 237-42
- Balta S, Demirkol S, Kucuk U. 2013. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodialysis International* 17: 668-9
- Baltimore RS. 2003. Neonatal sepsis. *Pediatric Drugs* 5: 723-40
- Behrman RE, Christensen RD, Bradley PP, *et al.* 1981. The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *The Journal of pediatrics* 98: 101-5
- Catal F, Tayman C, Tonbul A, *et al.* 2014. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin Lab* 60: 1193-200
- Chakravorty S, Roberts I. 2012. How I manage neonatal thrombocytopenia. *British journal of haematology* 156: 155-62
- Chirico G, Loda C. 2011. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatric Reports* 3
- Choudhary RR, Makwana M, Mourya HK, *et al.* 2018. Evaluation of platelet and its indices as a marker of neonatal sepsis: a prospective case control study. *Int J Contemp Pediatr* 5: 1898-903
- de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, *et al.* 2010. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care* 14: R192
- de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, *et al.* 2012. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PloS one* 7

- Desai P, Shah AN, Pandya T, *et al.* 2014. C-Reactive protein, Immature to total Neutrophil Ratio and Micro ESR in early diagnosis of Neonatal Sepsis. *Int J Biomed Adv Res* 5: 364-6
- Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, *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? *Mediators of inflammation* 2018
- Dong Y, Speer CP. 2015. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 100: F257-F63
- Eschborn S, Weitkamp J-H. 2019. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Perinatology*: 1
- Guler E, Davutoglu M, Ucmak H, *et al.* 2009. An outbreak of *Serratia marcescens* septicemia in neonates. *Indian pediatrics* 46
- Guntur A. 2014. Sepsis. Dalam: Setiadi S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata MK, Setiyohadi B, Syam AF, penyunting. Buku ajar ilmu penyakit dalam. *Interna Publishing, Jakarta, FK UI* 3: 692-9
- Hofer N, Zacharias E, Müller W, *et al.* 2012. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 102: 25-36
- Holub M, Beran O, Kaspříková N, *et al.* 2012. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Central European journal of medicine* 7: 258-61
- Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, *et al.* 2005. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *The Journal of Immunology* 174: 5110-8
- Kao PC, Shieh S-C, Wu T-J. 2006. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Annals of clinical & laboratory science* 36: 163-9
- Kemenkes RI. 2016. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2016. *Jakarta*
- Khashabi J, Karamiyar M, Taghinejhad H, *et al.* 2015. Use of serial C-reactive protein measurements for determination of the length of empiric antibiotic therapy in suspected neonatal sepsis. *Iranian Journal of Medical Sciences* 29: 31-5
- Kumar A, Pradeep P, Sundari S. 2019. PROCALCITONIN VERSUS C-REACTIVE PROTEIN IN NEONATAL SEPSIS. *Indian Journal of Applied Research* 9

- Lu Q, Duan H, Yu J, *et al.* 2016. Are Global Coagulation and Platelet Parameters Useful Markers for Predicting Late-Onset Neonatal Sepsis? *Clinical laboratory* 62: 73-9
- Manucha V, Rusia U, Sikka M, *et al.* 2002. Utility of haematological parameters and C- reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *Journal of paediatrics and child health* 38: 459-64
- Meisner M, Dresden-Neustadt S. 2010. Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Analysis. *UNI-MED Science* 128
- Mishra U, Jacobs S, Doyle L, *et al.* 2006. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 91: F208-F12
- Misra RN, Jadhav SV, Ghosh P, *et al.* 2013. Role of sepsis screen in the diagnosis of neonatal sepsis. *Medical Journal of Dr. DY Patil University* 6: 254
- Mohamed I, Wynn R, Cominsky K, *et al.* 2006. White blood cell left shift in a neonate: a case of mistaken identity. *Journal of perinatology* 26: 378-80
- Mukhopadhyay S, Puopolo KM. 2012. *Risk assessment in neonatal early onset sepsis.* Presented at Seminars in perinatology
- Murphy K, Weiner J. 2012. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal* 31: 16-9
- Murray N. 2002. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Pædiatrica* 91: 74-81
- Naess A, Nilssen SS, Mo R, *et al.* 2017. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection* 45: 299-307
- Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, *et al.* 2012. Mean platelet volume in neonatal sepsis. *Journal of clinical laboratory analysis* 26: 493-6
- Ozdemir S, Arun Ozer E, Ilhan O, *et al.* 2018. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late- onset sepsis in preterm infants? *Journal of clinical laboratory analysis* 32: e22338
- Qin B, Ma N, Tang Q, *et al.* 2016. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology* 26: 372-6
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, *et al.* 2020. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 395: 200-11

- Ruslie R, Tjipta D, Samosir C, *et al.* 2018. *Bacterial pattern and role of laboratory parameters as marker for neonatal sepsis*. Presented at IOP Conference Series: Earth and Environmental Science
- Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. 2013. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediators of inflammation* 2013
- Senthilnayagam B, Kumar T, Sukumaran J, *et al.* 2012. Automated measurement of immature granulocytes: performance characteristics and utility in routine clinical practice. *Pathology research international* 2012
- Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, *et al.* 2007. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *The FASEB journal* 21: 325-32
- Setyawati DA, Intansari US, Lutfia E. 2006. Penampilan Diagnostik parameter-parameter hematologi untuk diagnosis sepsis neonatal. *Berkala Ilmu Kedokteran* 38
- Shen Y, Huang X, Zhang W. 2019. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. *BMJ open* 9: bmjopen-2018-022896
- Shim GH, Kim SD, Kim HS, *et al.* 2011. Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005. *Journal of Korean medical science* 26: 284-9
- Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, *et al.* 2014. Early-onset neonatal sepsis. *Clinical microbiology reviews* 27: 21-47
- Sola M, Rimsza LM. 2002. Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Pædiatrica* 91: 66-73
- Stephani I, Ramires. 2014. Procalcitonin in neonatal sepsis. 22-8
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, *et al.* 2006. Buku ajar ilmu penyakit dalam.
- Tsai M-H, Hsu J-F, Chu S-M, *et al.* 2014. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *The Pediatric infectious disease journal* 33: e7-e13
- Tudela P, Prat C, Lacombe A, *et al.* 2012. Biological markers for predicting bacterial infection, bacteremia, and severity of infection in the emergency department. *Emergencias* 24: 348-56
- Volanakis JE. 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology* 38: 189-97

- Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, *et al.* 2002. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Critical care medicine* 30: 1112-7
- Wientzen Jr RL, McCracken Jr GH. 1977. Pathogenesis and management of neonatal sepsis and meningitis. *Current problems in pediatrics* 8: 1-61
- Wilar R, Kumalasari E, Suryanto DY, *et al.* 2016. Faktor risiko sepsis awitan dini. *Sari pediatri* 12: 265-9
- Wirawati IP, Aryati A, Lestari AW. 2018. Role Of Immature/Total Neutrophil Ratio, Leukocyte Count And Procalcitonin In Diagnosis Neonatal Sepsis. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory* 24: 169-74
- Zahorec R. 2001. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské lekarske listy* 102: 5-14

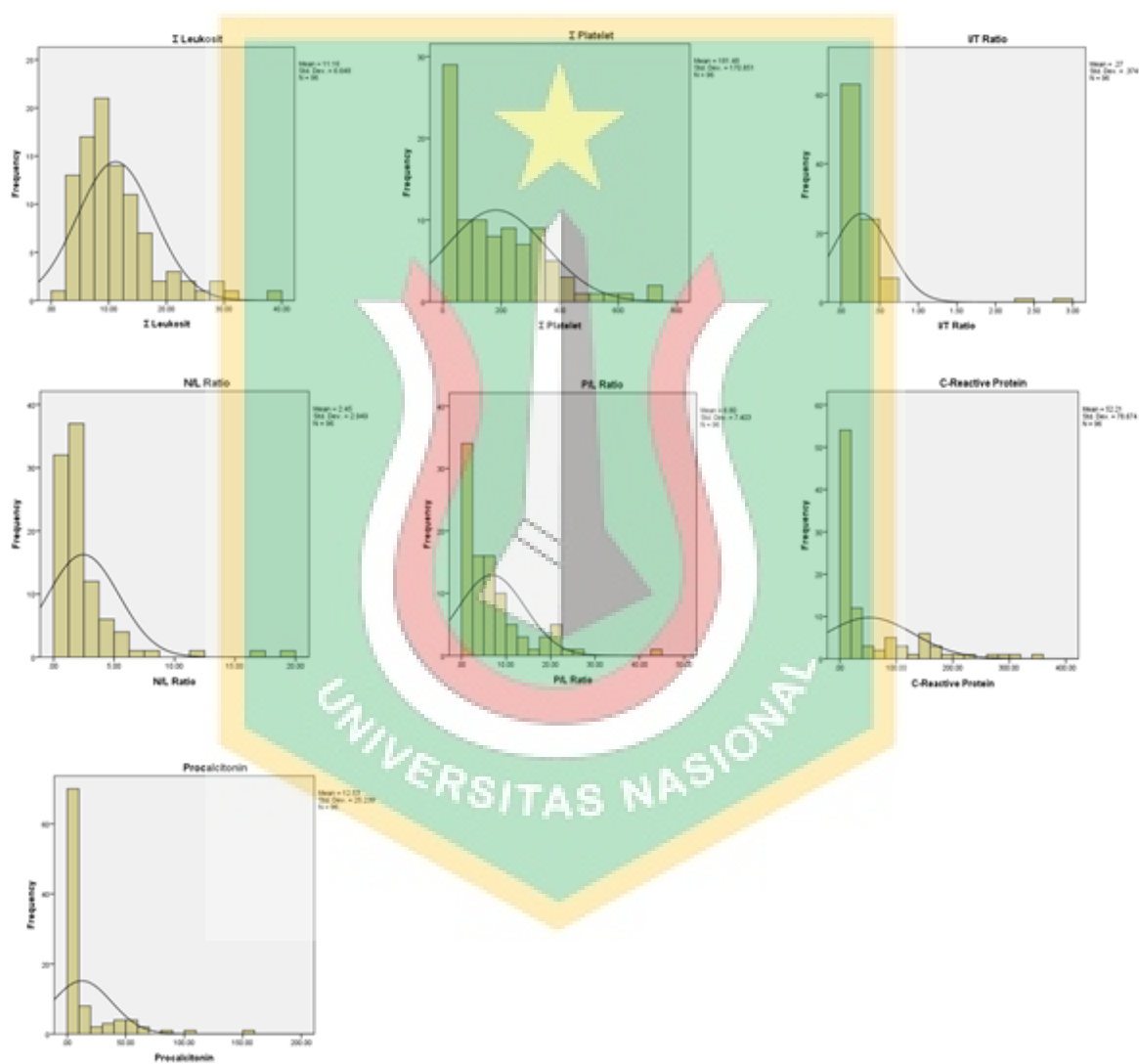








Lampiran I Gambar Lampiran



Gambar Lampiran 1. Histogram variabel penelitian

Lampiran II Tabel Lampiran

Tabel Lampiran 1. Data penelitian

No	ID Pasien	Jenis	Usia Hari	Σ Leu	Σ Plt	I/T Rasio	NLR	PLR	PCT	CRP
1	Pasien 1	P	27	18.23	9	0.32	1.91	0.34	0.55	67.50
2	Pasien 2	P	27	7.95	60	0.04	0.96	1.48	1.53	36.70
3	Pasien 3	P	22	4.92	32	0.10	0.22	0.42	1.34	43.20
4	Pasien 4	P	25	5.80	53	0.06	1.11	1.56	1.89	8.70
5	Pasien 5	L	15	9.84	181	0.09	1.53	5.01	0.39	0.30
6	Pasien 6	P	11	11.91	203	0.70	3.48	9.81	4.82	10.20
7	Pasien 7	L	10	20.53	10	0.42	7.51	0.89	157.10	153.80
8	Pasien 8	P	26	4.11	264	0.50	4.68	16.40	0.64	106.10
9	Pasien 9	P	8	13.83	745	0.15	1.37	23.65	0.31	0.20
10	Pasien 10	L	13	22.70	373	0.21	2.25	17.59	4.43	2.40
11	Pasien 11	L	27	13.44	341	0.06	0.59	7.13	0.10	0.40
12	Pasien 12	L	14	4.84	4	0.38	1.24	0.11	81.19	183.90
13	Pasien 13	P	23	11.16	226	0.20	0.74	4.48	0.27	3.60
14	Pasien 14	P	15	10.20	320	0.12	0.97	8.27	0.10	0.10
15	Pasien 15	P	10	9.29	27	0.32	1.50	0.72	51.80	90.70
16	Pasien 16	L	25	6.40	258	0.36	0.30	4.26	0.30	6.60
17	Pasien 17	P	12	28.40	644	0.11	4.74	42.65	0.34	0.20
18	Pasien 18	P	15	8.56	13	2.90	2.57	0.50	42.67	50.10
19	Pasien 19	L	4	6.54	288	0.20	1.01	9.00	0.41	2.30
20	Pasien 20	L	12	11.73	136	0.05	2.58	6.73	0.58	4.60
21	Pasien 21	L	10	4.75	3	0.03	0.97	0.06	60.45	313.00
22	Pasien 22	P	25	30.36	6	0.19	5.85	0.44	101.40	344.90
23	Pasien 23	L	28	9.74	363	0.18	0.61	6.71	0.11	3.30
24	Pasien 24	P	20	11.61	415	0.29	0.56	8.52	0.12	6.80
25	Pasien 25	P	6	12.34	318	0.30	4.24	22.24	0.68	4.80
26	Pasien 26	P	25	13.10	21	0.08	1.52	0.62	1.06	31.70
27	Pasien 27	L	15	7.30	101	0.19	5.94	7.16	21.12	36.50
28	Pasien 28	L	10	14.59	354	0.53	1.45	12.21	0.36	0.30
29	Pasien 29	L	23	8.37	142	0.13	0.29	2.72	0.68	13.80
30	Pasien 30	L	17	7.46	190	0.03	1.34	4.96	0.36	10.10
31	Pasien 31	P	21	18.32	592	0.18	1.63	19.41	0.33	1.90
32	Pasien 32	L	8	2.55	15	0.31	0.92	0.32	46.37	272.80
33	Pasien 33	P	8	9.58	83	0.16	1.14	2.24	0.42	1.90
34	Pasien 34	P	5	8.27	450	0.02	1.34	12.89	0.39	0.30
35	Pasien 35	L	10	17.38	448	0.15	3.33	22.07	0.69	26.90
36	Pasien 36	L	7	39.80	142	0.20	11.67	21.19	0.88	10.80
37	Pasien 37	P	16	27.77	373	0.17	1.68	14.24	0.34	0.90
38	Pasien 38	L	18	3.69	43	0.70	0.32	0.59	7.66	82.80
39	Pasien 39	P	11	6.59	4	0.18	2.39	0.15	45.13	145.80
40	Pasien 40	L	13	24.57	45	0.33	2.86	2.05	58.54	39.50
41	Pasien 41	P	21	11.77	280	0.11	0.53	4.89	0.35	8.90

42	Pasien 42	P	2	3.49	352	0.16	0.56	7.44	2.19	1.10
43	Pasien 43	L	16	10.10	106	0.69	4.34	6.50	5.24	86.70
44	Pasien 44	P	3	12.95	306	0.10	1.60	9.24	0.22	0.20
45	Pasien 45	L	16	10.35	745	0.02	1.40	20.58	0.12	0.60
46	Pasien 46	P	25	15.25	180	0.07	3.11	8.41	0.40	20.60
47	Pasien 47	L	21	9.23	204	0.06	2.60	8.19	0.52	7.70
48	Pasien 48	L	21	12.74	192	0.28	1.02	4.38	2.75	13.60
49	Pasien 49	L	16	21.30	119	0.10	3.94	6.80	0.24	0.80
50	Pasien 50	P	18	7.46	24	0.28	2.31	0.89	6.49	28.60
51	Pasien 51	L	17	2.11	1	0.19	1.33	0.03	14.64	141.20
52	Pasien 52	L	27	6.85	205	0.21	0.80	4.89	0.77	9.70
53	Pasien 53	L	19	16.78	444	0.18	2.51	20.09	0.34	3.70
54	Pasien 54	P	14	16.89	15	0.17	5.86	1.13	51.35	166.20
55	Pasien 55	L	15	9.22	84	0.42	2.35	3.21	66.63	84.50
56	Pasien 56	P	18	8.23	135	0.20	1.53	4.10	1.52	6.80
57	Pasien 57	L	21	21.18	253	0.17	2.47	10.63	0.18	4.60
58	Pasien 58	L	22	5.68	60	0.20	1.27	1.66	1.55	21.30
59	Pasien 59	P	26	7.40	34	0.20	1.45	0.93	2.07	8.10
60	Pasien 60	P	11	6.94	4	0.16	1.76	0.12	34.16	150.20
61	Pasien 61	P	11	6.43	6	0.18	1.78	0.19	30.21	146.40
62	Pasien 62	L	16	12.54	318	0.18	1.42	8.76	0.39	0.50
63	Pasien 63	P	10	6.41	161	0.19	1.34	4.34	2.83	32.40
64	Pasien 64	P	14	8.20	329	0.13	0.56	6.18	0.14	0.10
65	Pasien 65	L	13	9.16	5	0.37	1.83	0.15	8.67	238.40
66	Pasien 66	L	3	26.36	244	0.30	2.62	10.84	1.47	2.60
67	Pasien 67	L	25	4.96	33	0.08	0.86	0.75	0.30	12.60
68	Pasien 68	P	15	16.65	330	0.06	0.88	7.24	0.26	0.20
69	Pasien 69	P	8	6.45	9	0.35	0.69	0.17	57.87	208.70
70	Pasien 70	L	9	8.29	7	0.34	3.42	0.36	32.78	298.30
71	Pasien 71	L	4	6.24	260	0.13	0.65	4.93	0.43	0.20
72	Pasien 72	P	22	8.02	58	0.27	1.66	1.67	1.14	82.20
73	Pasien 73	P	4	8.05	176	0.10	3.31	9.72	0.57	1.20
74	Pasien 74	L	3	7.11	250	0.17	1.45	7.94	1.86	4.00
75	Pasien 75	L	3	7.23	43	0.26	2.74	1.95	0.49	9.90
76	Pasien 76	L	15	3.41	5	2.30	0.55	0.08	3.89	113.80
77	Pasien 77	L	21	10.85	52	0.08	2.47	1.96	41.64	56.60
78	Pasien 78	P	28	15.64	88	0.13	1.96	3.21	12.13	63.90
79	Pasien 79	P	12	4.52	83	0.50	2.00	2.72	10.34	31.80
80	Pasien 80	P	24	12.49	543	0.11	0.62	11.36	0.19	0.20
81	Pasien 81	L	6	15.79	241	0.05	1.12	6.10	0.27	5.40
82	Pasien 82	L	0	11.68	200	0.19	1.36	5.29	2.93	0.90
83	Pasien 83	L	5	7.62	172	0.20	0.76	4.02	0.32	0.30
84	Pasien 84	L	19	9.15	13	0.31	1.03	0.28	5.44	136.60
85	Pasien 85	L	25	9.07	29	0.25	1.54	0.92	11.27	144.00
86	Pasien 86	P	14	14.12	28	0.13	19.54	6.09	29.14	172.00
87	Pasien 87	L	1	12.65	314	0.12	2.26	11.76	10.56	0.60
88	Pasien 88	P	28	11.56	233	0.13	6.94	26.78	1.57	35.10

89	Pasien 89	L	22	7.62	172	0.50	2.07	6.30	0.57	13.60
90	Pasien 90	P	0	13.15	132	0.20	2.29	4.93	0.44	0.10
91	Pasien 91	P	15	11.49	92	0.38	17.04	18.40	16.43	105.80
92	Pasien 92	P	4	14.35	209	0.12	5.45	14.62	0.16	1.80
93	Pasien 93	L	8	3.12	122	0.32	1.90	3.89	13.48	10.90
94	Pasien 94	L	14	8.98	320	0.30	0.58	6.04	0.13	25.20
95	Pasien 95	P	3	4.20	105	0.13	4.27	6.77	1.33	3.00

Tabel Lampiran 2. Hasil analisis statistik deskriptif variabel penelitian

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Σ Leukosit	95	2.11	39.80	11.2421	6.62932
Σ Platelet	95	1	745	183.37	170.746
I/T Ratio	95	0.02	2.90	0.2649	0.37616
N/L Ratio	95	0.22	19.54	2.4741	2.95817
P/L Ratio	95	0.03	42.65	6.8699	7.40962
C-Reactive Protein	95	0.10	344.90	50.9979	78.18258
Procalcitonin	95	0.10	157.10	12.5392	25.37240

Tabel Lampiran 3. Hasil analisis uji normalitas variabel penelitian

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test								
		Σ Leukosit	Σ Platelet	I/T Ratio	N/L Ratio	P/L Ratio	CRP	PCT
N		95	95	95	95	95	95	95
Normal	Mean	11.2421	183.37	.2649	2.4741	6.8699	50.9979	12.5392
Parameters ^{a,b}	Std. Deviation	6.62932	170.746	.37616	2.95817	7.40962	78.18258	25.37240
Most Extreme Differences	Absolute	.134	.143	.264	.249	.178	.258	.315
	Positive	.134	.112	.264	.249	.154	.257	.315
	Negative	-.089	-.143	-.257	-.223	-.178	-.258	-.312
Test Statistic		.134	.143	.264	.249	.178	.258	.315
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000 ^c	.000 ^c	.000 ^c	.000 ^c	.000 ^c	.000 ^c	.000 ^c

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test
Setelah Transformasi Log 10**

		Log 10 ΣLeukosit	Log 10 ΣPlatelet	Log 10 ITRatio	Log 10 NLRatio	Log 10 PLRatio	Log 10 CRP	Log 10 PCT
N		95	95	95	95	95	95	95
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.9846	1.9517	-.7470	.2249	.4866	.9723	.2678
	Std. Deviation	.24307	.65811	.36273	.36577	.69485	1.00206	.88745
Most Extreme Differences	Absolute	.063	.151	.089	.067	.169	.080	.149
	Positive	.038	.091	.089	.067	.080	0.69	.149
	Negative	-.063	-.151	-.078	-.054	-.169	-.080	-.090
Test Statistic		.063	.151	.089	.067	.169	0.80	.149
Asymp. Sig. (2-tailed)		.200 ^{c,d}	.000 ^c	.059 ^c	.200 ^{c,d}	.000 ^c	.158 ^c	.000 ^c



Tabel Lampiran 4. Hasil transformasi Log 10

No	ID Pasien	Log Σ Leu	Log Σ Plt	Log I/T Rasio	Log NLR	Log PLR	Log PCT	Log CRP
1	Pasien 1	1.26	0.95	-0.49	0.28	-0.47	-0.26	1.83
2	Pasien 2	0.90	1.78	-1.40	-0.02	0.17	0.18	1.56
3	Pasien 3	0.69	1.51	-1.00	-0.65	-0.38	0.13	1.64
4	Pasien 4	0.76	1.72	-1.22	0.04	0.19	0.28	0.94
5	Pasien 5	0.99	2.26	-1.05	0.19	0.70	-0.41	-0.52
6	Pasien 6	1.08	2.31	-0.15	0.54	0.99	0.68	1.01
7	Pasien 7	1.31	1.00	-0.38	0.88	-0.05	2.20	2.19
8	Pasien 8	0.61	2.42	-0.30	0.67	1.21	-0.19	2.03
9	Pasien 9	1.14	2.87	-0.82	0.14	1.37	-0.51	-0.70
10	Pasien 10	1.36	2.57	-0.68	0.35	1.25	0.65	0.38
11	Pasien 11	1.13	2.53	-1.22	-0.23	0.85	-1.00	-0.40
12	Pasien 12	0.68	0.60	-0.42	0.09	-0.95	1.91	2.26
13	Pasien 13	1.05	2.35	-0.70	-0.13	0.65	-0.57	0.56
14	Pasien 14	1.01	2.51	-0.92	-0.01	0.92	-1.00	-1.00
15	Pasien 15	0.97	1.43	-0.49	0.17	-0.14	1.71	1.96
16	Pasien 16	0.81	2.41	-0.44	-0.52	0.63	-0.52	0.82
17	Pasien 17	1.45	2.81	-0.96	0.68	1.63	-0.47	-0.70
18	Pasien 18	0.93	1.11	0.46	0.41	-0.30	1.63	1.70
19	Pasien 19	0.82	2.46	-0.70	0.00	0.95	-0.39	0.36
20	Pasien 20	1.07	2.13	-1.30	0.41	0.83	-0.24	0.66
21	Pasien 21	0.68	0.48	-1.52	-0.01	-1.19	1.78	2.50
22	Pasien 22	1.48	0.78	-0.72	0.77	-0.36	2.01	2.54
23	Pasien 23	0.99	2.56	-0.74	-0.21	0.83	-0.96	0.52
24	Pasien 24	1.06	2.62	-0.54	-0.25	0.93	-0.92	0.83
25	Pasien 25	1.09	2.50	-0.52	0.63	1.35	-0.17	0.68
26	Pasien 26	1.12	1.32	-1.10	0.18	-0.21	0.03	1.50
27	Pasien 27	0.86	2.00	-0.72	0.77	0.86	1.32	1.56
28	Pasien 28	1.16	2.55	-0.28	0.16	1.09	-0.44	-0.52
29	Pasien 29	0.92	2.15	-0.89	-0.53	0.43	-0.17	1.14
30	Pasien 30	0.87	2.28	-1.52	0.13	0.70	-0.44	1.00
31	Pasien 31	1.26	2.77	-0.74	0.21	1.29	-0.48	0.28
32	Pasien 32	0.41	1.18	-0.51	-0.03	-0.49	1.67	2.44
33	Pasien 33	0.98	1.92	-0.80	0.06	0.35	-0.38	0.28
34	Pasien 34	0.92	2.65	-1.70	0.13	1.11	-0.41	-0.52
35	Pasien 35	1.24	2.65	-0.82	0.52	1.34	-0.16	1.43
36	Pasien 36	1.60	2.15	-0.70	1.07	1.33	-0.06	1.03
37	Pasien 37	1.44	2.57	-0.77	0.23	1.15	-0.47	-0.05
38	Pasien 38	0.57	1.63	-0.15	-0.49	-0.23	0.88	1.92
39	Pasien 39	0.82	0.60	-0.74	0.38	-0.83	1.65	2.16
40	Pasien 40	1.39	1.65	-0.48	0.46	0.31	1.77	1.60
41	Pasien 41	1.07	2.45	-0.96	-0.28	0.69	-0.46	0.95
42	Pasien 42	0.54	2.55	-0.80	-0.25	0.87	0.34	0.04
43	Pasien 43	1.00	2.03	-0.16	0.64	0.81	0.72	1.94
44	Pasien 44	1.11	2.49	-1.00	0.20	0.97	-0.66	-0.70

45	Pasien 45	1.01	2.87	-1.70	0.15	1.31	-0.92	-0.22
46	Pasien 46	1.18	2.26	-1.15	0.49	0.92	-0.40	1.31
47	Pasien 47	0.97	2.31	-1.22	0.42	0.91	-0.28	0.89
48	Pasien 48	1.11	2.28	-0.55	0.01	0.64	0.44	1.13
49	Pasien 49	1.33	2.08	-1.00	0.60	0.83	-0.62	-0.10
50	Pasien 50	0.87	1.38	-0.55	0.36	-0.05	0.81	1.46
51	Pasien 51	0.32	0.00	-0.72	0.12	-1.59	1.17	2.15
52	Pasien 52	0.84	2.31	-0.68	-0.10	0.69	-0.11	0.99
53	Pasien 53	1.22	2.65	-0.74	0.40	1.30	-0.47	0.57
54	Pasien 54	1.23	1.18	-0.77	0.77	0.05	1.71	2.22
55	Pasien 55	0.96	1.92	-0.38	0.37	0.51	1.82	1.93
56	Pasien 56	0.92	2.13	-0.70	0.18	0.61	0.18	0.83
57	Pasien 57	1.33	2.40	-0.77	0.39	1.03	-0.74	0.66
58	Pasien 58	0.75	1.78	-0.70	0.10	0.22	0.19	1.33
59	Pasien 59	0.87	1.53	-0.70	0.16	-0.03	0.32	0.91
60	Pasien 60	0.84	0.60	-0.80	0.25	-0.91	1.53	2.18
61	Pasien 61	0.81	0.78	-0.74	0.25	-0.73	1.48	2.17
62	Pasien 62	1.10	2.50	-0.74	0.15	0.94	-0.41	-0.30
63	Pasien 63	0.81	2.21	-0.72	0.13	0.64	0.45	1.51
64	Pasien 64	0.91	2.52	-0.89	-0.25	0.79	-0.85	-1.00
65	Pasien 65	0.96	0.70	-0.43	0.26	-0.81	0.94	2.38
66	Pasien 66	1.42	2.39	-0.52	0.42	1.04	0.17	0.41
67	Pasien 67	0.70	1.52	-1.10	-0.07	-0.13	-0.52	1.10
68	Pasien 68	1.22	2.52	-1.22	-0.05	0.86	-0.59	-0.70
69	Pasien 69	0.81	0.95	-0.46	-0.16	-0.77	1.76	2.32
70	Pasien 70	0.92	0.85	-0.47	0.53	-0.44	1.52	2.47
71	Pasien 71	0.80	2.41	-0.89	-0.19	0.69	-0.37	-0.70
72	Pasien 72	0.90	1.76	-0.57	0.22	0.22	0.06	1.91
73	Pasien 73	0.91	2.25	-1.00	0.52	0.99	-0.24	0.08
74	Pasien 74	0.85	2.40	-0.77	0.16	0.90	0.27	0.60
75	Pasien 75	0.86	1.63	-0.59	0.44	0.29	-0.31	1.00
76	Pasien 76	0.53	0.70	-0.36	-0.26	-1.08	0.59	2.06
77	Pasien 77	1.04	1.72	-1.10	0.39	0.29	1.62	1.75
78	Pasien 78	1.19	1.94	-0.89	0.29	0.51	1.08	1.81
79	Pasien 79	0.66	1.92	-0.30	0.30	0.43	1.01	1.50
80	Pasien 80	1.10	2.73	-0.96	-0.21	1.06	-0.72	-0.70
81	Pasien 81	1.20	2.38	-1.30	0.05	0.79	-0.57	0.73
82	Pasien 82	1.07	2.30	-0.72	0.13	0.72	0.47	-0.05
83	Pasien 83	0.88	2.24	-0.70	-0.12	0.60	-0.49	-0.52
84	Pasien 84	0.96	1.11	-0.51	0.01	-0.55	0.74	2.14
85	Pasien 85	0.96	1.46	-0.60	0.19	-0.03	1.05	2.16
86	Pasien 86	1.15	1.45	-0.89	1.29	0.78	1.46	2.24
87	Pasien 87	1.10	2.50	-0.92	0.35	1.07	1.02	-0.22
88	Pasien 88	1.06	2.37	-0.89	0.84	1.43	0.20	1.55
89	Pasien 89	0.88	2.24	-0.30	0.32	0.80	-0.24	1.13
90	Pasien 90	1.12	2.12	-0.70	0.36	0.69	-0.36	-1.00
91	Pasien 91	1.06	1.96	-0.42	1.23	1.26	1.22	2.02

92	Pasien 92	1.16	2.32	-0.92	0.74	1.16	-0.80	0.26
93	Pasien 93	0.49	2.09	-0.49	0.28	0.59	1.13	1.04
94	Pasien 94	0.95	2.51	-0.52	-0.23	0.78	-0.89	1.40
95	Pasien 95	0.62	2.02	-0.89	0.63	0.83	0.12	0.48

Tabel Lampiran 5. Hasil analisis statistik korelasi variabel penelitian

Correlations

		Log_ ΣLeukosit	Log_ ITRatio	Log_ NLRatio	Log_ CRP
Log_ΣLeukosit	Pearson Correlation	1	-.141	.424**	-.276**
	Sig. (2-tailed)		.172	.000	.007
	N	95	95	95	95
Log_ITRatio	Pearson Correlation	-.141	1	.087	.367**
	Sig. (2-tailed)	.172		.401	.000
	N	95	95	95	95
Log_NLRatio	Pearson Correlation	.424**	.087	1	.214*
	Sig. (2-tailed)	.000	.401		.037
	N	95	95	95	95
Log_CRP	Pearson Correlation	-.276**	.367**	.214*	1
	Sig. (2-tailed)	.007	.000	.037	
	N	95	95	95	95

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

			Log_ ΣPlatelet	Log_ PLRatio	Log_ PCT	Log_ ΣLeukosit
Spearman's rho	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	1.000	.878**	-.740**	.376**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000
		N	95	95	95	95
Log_PLRatio	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	.878**	1.000	-.574**	.495**
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.000
		N	95	95	95	95
Log_PCT	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	-.740**	-.574**	1.000	-.265**
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.010
		N	95	95	95	95
Log_ΣLeukosit	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	.376**	.495**	-.265**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.010	.
		N	95	95	95	95

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			Log_ ΣPlatelet	Log_ PLRatio	Log_ PCT	Log_ ITRatio
Spearman's rho	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	1.000	.878**	-.740**	-.288**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.005
		N	95	95	95	95
Log_PLRatio	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	.878**	1.000	-.574**	-.244*
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.017
		N	95	95	95	95
Log_PCT	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	-.740**	-.574**	1.000	.416**
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000
		N	95	95	95	95
Log_ITRatio	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	-.288**	-.244*	.416**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.005	.017	.000	.
		N	95	95	95	95

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

			Log_ ΣPlatelet	Log_ PLRatio	Log_ PCT	Log_ NLRatio
Spearman's rho	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	1.000	.878**	-.740**	-.145
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.161
		N	95	95	95	95
Log_PLRatio	Log_PLRatio	Correlation Coefficient	.878**	1.000	-.574**	.274**
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.007
		N	95	95	95	95
Log_PCT	Log_PCT	Correlation Coefficient	-.740**	-.574**	1.000	.322**
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.001
		N	95	95	95	95
Log_NLRatio	Log_NLRatio	Correlation Coefficient	-.145	.274**	.322**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.161	.007	.001	.
		N	95	95	95	95

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			Log_ ΣPlatelet	Log_ PLRatio	Log_ PCT	Log_ CRP
Spearman's rho	Log_ΣPlatelet	Correlation Coefficient	1.000	.878**	-.740**	-.799**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000
		N	95	95	95	95
Log_PLRatio	Log_PLRatio	Correlation Coefficient	.878**	1.000	-.574**	-.672**
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.000
		N	95	95	95	95
Log_PCT	Log_PCT	Correlation Coefficient	-.740**	-.574**	1.000	.776**
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000
		N	95	95	95	95
Log_CRP	Log_CRP	Correlation Coefficient	-.799**	-.672**	.776**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.
		N	95	95	95	95

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).