HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Muthia Alma Chairunnisa
030002000084

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JANUARI 2026

Bidang Ilmu: Biomedik Klinis

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Muthia Alma Chairunnisa
030002000084

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JANUARI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS

Nama Mahasiswa: Muthia Alma Chairunnia

NIM: 030002000084

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Kamis, Tanggal 8 Januari 2026

Pembimbing

Prof.Dr.dr.Pusparini,Sp.PK,Subsp.K.V.(K)

NIK: 2262/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DAN
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO DENGAN
MORTALITAS PASIEN SEPSIS

Muthia Alma Chairunnisa
NIM: 030002000084

Telah diuji dan disahkan di hadapan Dewan Penguji Proposal Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Kamis, Tanggal 8 Januari 2026

Ketua Tim Penguji
Nama : Dr. dr. Yenny Sp.FK
NIK : 2613/USAKTI ……

Anggota Penguji I
Nama : Prof.Dr.dr.Pusparini,Sp.PK,Subsp.K.V.(K)
NIK : 2262/USAKTI ……

Anggota Penguji II
Nama : dr. Sisca, M.Biomed
NIK : 3560/USAKTI ……

Jakarta, 8 Januari 2026
Dekan FK Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp. FK
NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Muthia Alma Chairunnisa
NIM	: 030.20.084
Program Studi	: Pendidikan Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jl. Kyai Tapa No.215, RT.5/RW.9, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibu Kota Jakarta 11440
Telepon/mobile	: 08111191202
E-mail	: muthia03000200084@std.trisakti.ac.id
Judul proposal skripsi	: Hubungan Kadar Hemoglobin dan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan Mortalitas Pasien Sepsis

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, Januari 2026

Muthia Alma Chairunnisa
030002000084

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan ridha-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal skripsi yang berjudul "Hubungan Kadar Hemoglobin dan Neutrophil-Lymphocyte Ratio dengan Mortalitas Pasien Sepsis" sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana (S1) pada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, bimbingan, serta dukungan selama proses penyusunan proposal skripsi ini. Ucapan terima kasih penulis tujukan kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Dr. dr. Yenny, Sp.FK beserta jajarannya yang telah memberikan izin dalam penyusunan proposal skripsi ini.
2. Dosen pembimbing, Prof.Dr.dr.Pusparini,Sp.PK,Subsp.K.V.(K), yang senantiasa meluangkan waktu serta tenaga untuk membimbing penulis dan memberikan dukungan selama proses penyusunan proposal skripsi ini..
3. Dosen wali/pembimbing akademik Dr. dr. Lily Marliany, Sp.OG, Subsp.ObginSos yang dengan penuh perhatian membimbing, memberikan arahan, serta dukungan kepada penulis.
4. Kedua orang tua penulis, atas kasih sayang dan doa yang tiada henti, penulis dapat melalui seluruh proses penyusunan proposal skripsi ini dengan baik.
5. Kakak laki-laki penulis, yang senantiasa memberikan dukungan, sehingga penulis bersemangat untuk melaksanakan proses penyusunan proposal skripsi ini.
6. Kepada Daffa Hauzan Nugroho, yang senantiasa menemani penulis serta membuat setiap tantangan terasa lebih ringan dan setiap pencapaian terasa lebih bermakna.
7. Kepada sahabat-sahabat penulis, khususnya Nashwa, Pradita, dan Ismail, yang selalu meluangkan waktu untuk mendengarkan keluh kesah penulis dan memberikan dukungan hingga saat ini.

8. Kepada sahabat-sahabat penulis sejak awal perkuliahan, yaitu Oca Doca, Adis Soto, Naluw, dan Sap, yang selalu setia menemani, memberikan dukungan, serta menjadi tempat berbagi suka dan duka selama menempuh pendidikan.
9. Kepada rekan-rekan selama perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, terutama Tia, Devy, Rara, Ica, Sofie, serta seluruh teman angkatan 2020, yang telah menjadi bagian dari perjalanan penulis dan terus membersamai meskipun kini langkah telah beragam arah.
10. Serta kepada seluruh pihak lain yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan doa baik dalam proses penyusunan proposal skripsi maupun selama masa pembelajaran di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan proposal skripsi ini masih memiliki berbagai kekurangan, hal tersebut tidak terlepas dari keterbatasan kemampuan serta pengetahuan yang dimiliki penulis. Meskipun demikian, penulis berharap proposal skripsi ini dapat memberikan manfaat, baik bagi penulis sendiri, para pembaca, maupun bagi peneliti lain yang akan melaksanakan penelitian serupa di masa yang akan datang.

DAFTAR ISI

Halaman
HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN ii
HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN iv
KATA PENGANTAR v
DAFTAR ISI vii
DAFTAR TABEL ix
DAFTAR GAMBAR x
DAFTAR LAMPIRAN xi
DAFTAR ARTI SINGKATAN xii

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan Umum 2
1.3.2 Tujuan Khusus 2
1.4 Hipotesis 2
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan 3
1.5.2 Manfaat untuk Profesi 3
1.5.3 Manfaat untuk Masyarakat 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 4
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 Sepsis 4
2.1.1.1 Definisi Sepsis 4
2.1.1.2 Epidemiologi Sepsis 4
2.1.1.3 Etiologi Sepsis 5
2.1.1.4 Faktor Risiko Sepsis 6
2.1.1.5 Klasifikasi dan Kriteria Klinis Sepsis 7
2.1.1.6 Patofisiologi Sepsis 8
2.1.1.7 Diagnosis Sepsis 9
2.1.2 Mortalitas Sepsis 13
2.1.2.1 Definisi Mortalitas Sepsis 13
2.1.2.2 Faktor yang Memengaruhi Mortalitas Sepsis 13
2.1.3 Hemoglobin 14
2.1.3.1 Definisi dan Struktur Hemoglobin 14
2.1.3.2 Nilai Normal dan Interpretasi Kadar Hemoglobin 14
2.1.3.3 Faktor yang Memengaruhi Kadar Hemoglobin 15
2.1.4 *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) 17
2.1.4.1 Definisi Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) 17

2.1.4.1 Nilai Normal dan Interpretasi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) 17
2.1.4.2 Faktor yang Memengaruhi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) 17
2.1.5 Hubungan Kadar Hemoglobin dan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan Mortalitas Pasien Sepsis 19
2.2 Ringkasan pustaka 21
2.3 Kerangka Teori 24

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 25
3.1 Kerangka Konsep 25
3.2 Definisi Operasional 26

BAB IV METODE PENELITIAN 28
4.1 Desain Penelitian 28
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 28
4.2.1 Lokasi Penelitian 28
4.2.2 Waktu Penelitian 28
4.3 Populasi dan Subjek 28
4.3.1 Populasi Sampel 28
4.3.2 Subjek Sampel 28
4.4 Sampel Penelitian 29
4.5 Cara Pengambilan Sampel 30
4.6 Bahan dan Instrumen 30
4.7 Analisis Data 31
4.7.1 Analisis Univariat 31
4.7.2 Analisis Bivariat 31
4.9 Alur Kerja 32
4.10 Etika Penelitian 32
4.11 Penjadwalan Penelitian 33
4.12 Pembiayaan 34

DAFTAR PUSTAKA 35
LAMPIRAN 40

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Klasifikasi Sepsis-3 8
Tabel 2. Kriteria qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) 10
Tabel 3. Skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) 11
Tabel 4. Derajat Keparahan Anemia 14
Tabel 4. Ringkasan Pustaka 21
Tabel 5. Definisi Operasional 26
Tabel 6. Jadwal Penelitian 33

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Patofisiologi Sepsis dan Syok Septik 9
Gambar 2. Kerangka Teori 24
Gambar 3. Kerangka Konsep 25
Gambar 4. Alur Kerja Penelitian 32

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. *Dummy table* 40
Lampiran 2. Hubungan kadar Hb dan NLR dengan mortalitas pasien sepsis 41

DAFTAR ARTI SINGKATAN

CO	: *Carbon monoxide*
DIC	: *Disseminated Intravascular Coagulation*
GCS	*: Glasgow Coma Scale*
Hb	: Hemoglobin
IEIs	: *Inborn Errors of Immunity*
IQR	: *Interquartile Range*
MAP	: *Mean Arterial Pressure*
MOF	: *Multiple Organ Failure*
NLR	: *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*
qSOFA	: *quick Sequential Organ Failure Assessment*
SIRS	: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*
SOFA	: *Sequential Organ Failure Assessment*
WHO	: *World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan sindrom klinis yang mengancam jiwa, ditandai oleh disfungsi organ akibat respons imun inang yang tidak teratur terhadap infeksi.[1,2] Syok septik sendiri merupakan subset sepsis dengan gangguan sirkulatorik, seluler, dan metabolik yang lebih berat serta berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan.[2] Setiap tahun, diperkirakan sekitar 49 juta kasus sepsis terjadi di seluruh dunia, dengan 11 juta kematian atau sekitar 19,7% dari total kematian global.[3] Insidensi sepsis di Indonesia mencapai sekitar 30,29%, dengan angka mortalitas yang dilaporkan berkisar antara 11,56% hingga 49%.[4] Pada fase awal sepsis, penurunan kadar hemoglobin (Hb) dapat menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan dan organ. Pada fase lanjut, derajat kerusakan tersebut dapat mengalami perburukan yang cepat [5,6], sehingga meningkatkan risiko mortalitas pada pasien dengan kondisi kritis.[7] Pada kondisi sepsis juga terjadi stimulasi apoptosis limfosit yang menyebabkan peningkatan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR). Sementara itu, pada syok septik, terjadi penurunan jumlah limfosit secara signifikan, sehingga rasio NLR meningkat secara bermakna.[8]

Hemoglobin (Hb) merupakan protein utama dalam eritrosit yang berperan sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru menuju jaringan tubuh serta mengembalikan sebagian karbon dioksida dari jaringan ke paru-paru.[9] Kadar Hb merupakan parameter utama yang berperan penting dalam menentukan kecukupan suplai oksigen pada kondisi sepsis.[10]

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), yang dihitung dari perbandingan sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah tepi, merupakan suatu biomarker yang merepresentasikan dua komponen utama sistem imun: respons imun bawaan dan imunitas adaptif.[11] *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) saat ini diidentifikasi sebagai penanda yang potensial dalam menilai derajat keparahan sepsis[12] dan mortalitas pada pasien sepsis.[13]

Penelitian oleh Sheng *et al*. terhadap 37.441 pasien sepsis menunjukkan bahwa kadar Hb rendah (<10,2 g/dL) setiap penurunan 1 g/dL berhubungan dengan peningkatan *adjusted* OR mortalitas 4,6%, sedangkan kadar Hb tinggi (>10,2 g/dL) setiap kenaikan 1 g/dL dikaitkan dengan peningkatan risiko 7,6%.[14] Shi *et al*. menunjukkan bahwa NLR pada hari ke-5 memiliki nilai prediktif yang terhadap mortalitas pada pasien sepsis dibandingkan pengukuran pada hari-hari sebelumnya (AUC = 0,589 dengan cut-off optimal 15,85).[13] Chebl *et al*. menunjukkan bahwa nilai NLR tidak terbukti berhubungan secara signifikan dengan mortalitas selama perawatan di rumah sakit, dengan nilai OR sebesar 1,451 dan tidak mencapai signifikansi statistik (p=0,103).[15]

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara kadar Hb dengan mortalitas pasien sepsis?
2. Apakah terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien sepsis?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menurunkan jumlah mortalitas pasien sepsis dengan menilai hubungan kadar Hb dan NLR dengan mortalitas pasien sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi distribusi karakteristik seperti usia dan jenis kelamin pada pasien sepsis.
2. Mengidentifikasi distribusi kadar Hb pada pasien sepsis.
3. Mengidentifikasi distribusi nilai NLR pada pasien sepsis.
4. Menganalisis hubungan antara kadar Hb dengan mortalitas sepsis.
5. Menganalisis hubungan antara NLR dengan mortalitas sepsis.

1.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kadar Hb dengan mortalitas pasien sepsis.

2. Terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien sepsis.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi ilmiah dalam memahami peran parameter hematologi sederhana, yaitu kadar Hb dan NLR, sebagai indikator potensial dalam menentukan mortalitas sepsis, sehingga dapat memperkaya literatur mengenai biomarker prognosis pada sepsis.

1.5.2 Manfaat untuk Profesi

Memberikan informasi tambahan bagi tenaga medis, khususnya dokter klinisi, dalam memanfaatkan parameter laboratorium rutin seperti Hb dan NLR sebagai bagian dari penilaian awal derajat keparahan sepsis, sehingga dapat mendukung pengambilan keputusan klinis yang lebih cepat dan terukur.

1.5.3 Manfaat untuk Masyarakat

Secara tidak langsung meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan kepada pasien dengan sepsis melalui identifikasi dini derajat keparahan berdasarkan parameter hematologi yang mudah diperoleh, sehingga dapat memperbaiki luaran klinis dan menurunkan angka mortalitas.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Sepsis

2.1.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis merupakan kondisi klinis yang mengancam jiwa, ditandai oleh adanya gangguan fisiologis dan biokimia yang luas.[1] Berdasarkan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang disebabkan oleh respons inang terhadap infeksi yang tidak teratur. Definisi ini untuk pertama kalinya menekankan peran penting sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) dalam perkembangan sindrom klinis tersebut.[2]

Syok septik dikategorikan sebagai subkelompok dari sepsis, di mana terdapat gangguan sirkulasi, fungsi seluler, dan metabolisme yang lebih berat sehingga meningkatkan risiko kematian secara signifikan dibandingkan dengan sepsis tanpa komplikasi tersebut.[2] Sepsis dan syok septik kini menjadi permasalahan kesehatan global yang terus berkembang dan menimbulkan tantangan besar bagi tenaga medis di unit gawat darurat. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya angka kejadian kedua kondisi tersebut serta kerumitannya yang luas, mencakup aspek patofisiologi, molekuler, genetik, dan manifestasi klinis.[16]

2.1.1.2 Epidemiologi Sepsis

Setiap tahun, jutaan orang di seluruh dunia meninggal akibat sepsis dan syok septik, yang secara signifikan berkontribusi terhadap tingginya beban kesehatan global.[17] Walaupun telah terjadi peningkatan kualitas layanan medis dan kesadaran terhadap kondisi ini, sepsis masih menjadi salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian di seluruh dunia.[3] Menurut penelitian epidemiologi secara global yang dilakukan oleh Rudd *et al*. pada tahun 2020, sekitar 49 juta orang diperkirakan mengalami sepsis setiap tahunnya, dan sekitar 11 juta kematian disebabkan oleh sindrom ini, yang setara dengan sekitar 19,7% dari seluruh

kematian di dunia.[3] Secara global, angka mortalitas akibat sepsis memang menunjukkan tren penurunan, namun hingga 25% pasien masih meninggal akibat kondisi ini.[18]

Di wilayah Asia-Pasifik, angka kejadian sepsis bervariasi antara 120 hingga 1.600 kasus per 100.000 penduduk.[3] Insidensi sepsis di Indonesia mencapai sekitar 30,29%, dengan angka mortalitas yang dilaporkan berkisar antara 11,56% hingga 49%.[4] Menurut studi Purba *et al*. yang dilakukan pada pasien sepsis di empat rumah sakit di Indonesia: (1) RSUP Dr. Soetomo Surabaya; (2) RS Universitas Airlangga Surabaya; (3) RS Pusat Infeksi Nasional Prof. Dr. Sulianti Saroso Jakarta; dan (4) RSUP Dr. M. Djamil Padang, dari 14.076 pasien sepsis, sebanyak 5.876 (41,7%) bertahan hidup dan 8.200 (58,3%) meninggal, dengan mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki (53%). Dari 2.138 pasien dengan *surgical site infection* (SSI), 74,2% meninggal, dan pasien sepsis yang dirawat di ICU memiliki angka kematian tinggi mencapai 69%.[19]

2.1.1.3 Etiologi Sepsis

Etiologi sepsis sangat beragam dan dipengaruhi oleh jenis mikroorganisme penyebab infeksi.[20] Pola penyebab sepsis telah mengalami perubahan dari waktu ke waktu, dengan kecenderungan terkini menunjukkan dominasi bakteri Gram positif. Bakteri Gram positif yang paling sering diisolasi meliputi *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*, sedangkan pada kelompok Gram negatif, patogen yang paling umum ditemukan adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella*, dan *Pseudomonas* spp.[16]

Infeksi bakteri merupakan penyebab utama terjadinya sepsis, namun infeksi yang disebabkan oleh virus dan jamur juga memberikan kontribusi yang bermakna,[20] terutama pada pasien dengan kondisi imunosupresi atau penyakit neoplastik yang menjalani pengobatan jangka panjang menggunakan kemoterapi maupun obat imunosupresif.[16]

2.1.1.4 Faktor Risiko Sepsis

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa terdapat sejumlah faktor yang dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap terjadinya sepsis. Faktor-faktor tersebut meliputi berbagai faktor antara lain *frailty* [21], status imunokompromais [22], hipertensi [23–25], diabetes melitus [26], sirosis hati [27], usia[28] dan status sosial ekonomi.[29]

Frailty meningkatkan risiko sepsis karena adanya kesamaan mekanisme patofisiologis seperti inflamasi kronik, disfungsi epitel, dan gangguan respon imun yang menurunkan kemampuan tubuh melawan infeksi. Selain itu, kelemahan, kelelahan, dan rendahnya aktivitas fisik pada individu frail berkontribusi terhadap peningkatan risiko sepsis secara aditif. *Frail individuals* juga kurang mampu mentoleransi inflamasi sistemik dan disfungsi organ akibat sepsis, sehingga lebih rentan terhadap kematian.[21] Status imunokompromais, pasien dengan kondisi imunokompromais memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi yang kemudian dapat berkembang menjadi sepsis. Hal ini disebabkan oleh berbagai immunodeficiency baik yang bersifat primer (*inborn errors of immunity*/IEIs) maupun didapat (*acquired*), serta penggunaan obat-obatan imunosupresif yang secara kolektif menurunkan fungsi sistem imun.[22] Hipertensi ditemukan pada sekitar setengah pasien sepsis dan cenderung memiliki mortalitas lebih rendah dibanding komorbiditas lain, meskipun mekanismenya belum jelas.[23,24] Pasien dengan syok septik dan hipertensi kronik dapat mencapai serta mempertahankan target *mean arterial pressure* (MAP) lebih cepat dibanding pasien tanpa hipertensi, namun pencapaian MAP yang lebih cepat tersebut tidak berhubungan dengan penurunan angka mortalitas.[25] Diabetes melitus merupakan komorbiditas yang cukup sering ditemukan pada pasien sepsis. Secara patofisiologis, pasien dengan DM memiliki peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan perkembangan sepsis akibat terjadinya perubahan pada respon imun inang, termasuk disfungsi neutrofil, gangguan fagositosis, dan gangguan produksi sitokin yang menyebabkan penurunan kemampuan tubuh melawan infeksi.[26] Sirosis hati merupakan salah satu komorbiditas yang berasosiasi dengan angka mortalitas tertinggi pada pasien dengan sepsis.[27] Hati memiliki peran sentral dalam respons fisiologis terhadap

sepsis, namun organ ini juga menjadi target utama cedera terkait sepsis, yang dapat dengan cepat memperburuk fungsi hepatik pada pasien dengan sirosis hati.[30,31]

Usia merupakan faktor risiko penting dalam terjadinya sepsis karena perubahan fisiologis yang terjadi pada sistem imun. Pada lansia, produksi sel T dan sel B menurun, yang berdampak pada kemampuan tubuh melawan infeksi.[32] Selain itu, status nutrisi yang sering tidak adekuat pada lansia juga dapat mengganggu fungsi imun.[28] Status sosial ekonomi juga memegang peranan penting. Faktor-faktor yang terkait dengan tempat tinggal berstatus sosial ekonomi rendah, seperti meningkatnya stres psikososial, paparan lingkungan yang merugikan, dan keterbatasan akses terhadap pelayanan pencegahan, dapat memicu kondisi proinflamasi yang mempermudah terjadinya infeksi berat atau disfungsi organ terkait sepsis.[29]

2.1.1.5 Klasifikasi dan Kriteria Klinis Sepsis

Berdasarkan konsensus terdahulu (Sepsis-1 tahun 1991 dan Sepsis-2 tahun 2001), klasifikasi sepsis disusun sebagai suatu kontinuum yang dimulai dari *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) sebagai respons inflamasi sistemik, kemudian sepsis yang didefinisikan sebagai SIRS akibat infeksi, diikuti *severe sepsis* ketika disertai disfungsi organ, dan mencapai syok septik apabila terjadi hipotensi persisten meskipun telah diberikan resusitasi cairan adekuat. Namun, model ini dinilai memiliki keterbatasan akibat sensitivitas dan spesifisitas SIRS yang rendah, serta kurang mampu membedakan respons inflamasi adaptif dari respons yang diseregulasi; bahkan sejumlah pasien dengan infeksi dan disfungsi organ tidak memenuhi ≥2 kriteria SIRS, sehingga validitasnya dipertanyakan.[2]

Konsensus terbaru Sepsis-3 memperbarui klasifikasi dengan mendefinisikan sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respons host yang diseregulasi, yang secara klinis direpresentasikan oleh kenaikan skor SOFA ≥2 poin, sedangkan syok septik dikategorikan sebagai subset sepsis dengan gangguan sirkulatorik, seluler, dan metabolik yang lebih berat, ditandai kebutuhan vasopressor untuk mempertahankan MAP ≥65 mmHg serta laktat serum >2 mmol/L setelah resusitasi adekuat, dengan mortalitas melebihi 40%.[2]

Tabel 1. Klasifikasi Sepsis-3

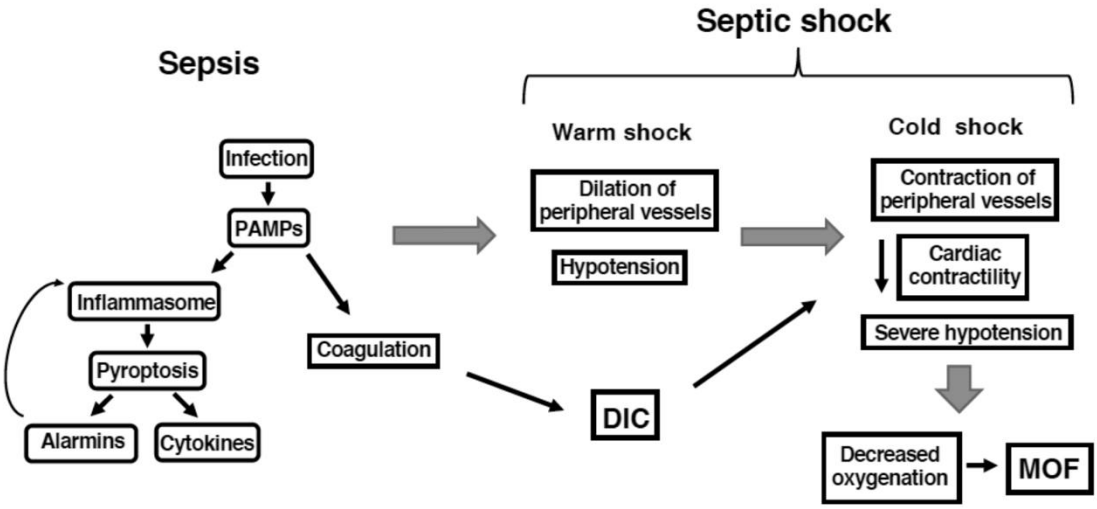
Aspek	Sepsis	Syok septik
Definisi Sepsis-3 (2015 *Definition*)	Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respons host yang diseregulasi terhadap infeksi	Syok septik adalah subset sepsis dengan abnormalitas sirkulatorik, seluler, dan metabolik yang cukup berat hingga meningkatkan mortalitas secara substansial
Kriteria Klinis 2015 (*Sepsis-3 Clinical Criteria*)	- Infeksi yang dicurigai atau terkonfirmasi, dan - Kenaikan akut ≥2 poin pada skor SOFA sebagai proksi disfungsi organ	- Sepsis, dan - Terapi vasopressor untuk mempertahankan MAP ≥65 mmHg dan - Laktat >2 mmol/L (18 mg/dL) meski telah dilakukan resusitasi cairan adekuat

Dikutip dari: Singer *et al*.[2]

2.1.1.6 Patofisiologi Sepsis

Patofisiologi sepsis merupakan proses kompleks yang dimulai dari masuknya patogen dan diikuti respons imun inang yang berlebihan sehingga memicu aktivasi berbagai sistem biologis yang saling berhubungan dan berakhir pada disfungsi organ.[33] Sepsis diawali oleh infeksi mikroba. Endotoksin bakteri, yang dikenali oleh sel-sel inflamasi sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), mengaktifkan inflammasom dalam sel. Aktivasi inflammasom tidak hanya memicu pelepasan sitokin dan alarmin, tetapi juga menyebabkan kematian sel melalui mekanisme piroptosis. Aktivasi koagulasi juga merupakan ciri khas sepsis. Respons inflamasi yang berlebihan dan tidak teratur, serta koagulasi yang meningkat, dapat menyebabkan berbagai gejala, termasuk hipotensi dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Pada tahap awal syok septik (*warm shock*), terdapat resistensi vaskular perifer yang rendah, sedangkan pada tahap lanjut syok septik (*cold shock*), resistensi vaskular sistemik meningkat. Kombinasi gejala tersebut akhirnya menyebabkan hipotensi berat dan gagal multiorgan

(*multiple organ failure*/MOF) yang mengancam nyawa, sehingga angka mortalitas pada kondisi ini sangat tinggi.[34]



Gambar 1. Patofisiologi Sepsis dan Syok Septik[34]

2.1.1.7 Diagnosis Sepsis

Manifestasi klinis sepsis sangat bervariasi tergantung pada sumber infeksi primer, dan pada beberapa kasus tidak tampak jelas hingga fase lanjut penyakit, saat tanda serta gejala klinis sudah menonjol. Penting untuk mempertimbangkan sejumlah kondisi medis lain yang dapat meniru gambaran klinis sepsis dalam diagnosis banding, seperti emboli paru akut, infark miokard akut, pankreatitis akut, reaksi transfusi akut, krisis adrenal, putus alkohol akut, serta tirotoksikosis. Kondisi-kondisi tersebut dapat menimbulkan respons sistemik berupa demam, takikardi, hipotensi, atau perubahan status mental yang menyerupai manifestasi sistemik akibat sepsis, sehingga diperlukan evaluasi klinis dan laboratorik yang cermat untuk menegakkan diagnosis yang tepat.[35]

Diagnosis sepsis dilakukan secara bertahap, dimulai dengan kecurigaan adanya infeksi pada pasien. Infeksi dicurigai bila terdapat indikasi klinis yang kuat seperti pengambilan kultur dan pemberian antibiotik dalam periode waktu yang sesuai.[36] Setelah infeksi dicurigai, langkah selanjutnya adalah melakukan skrining cepat menggunakan *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) (Tabel 2), yang menilai tiga parameter klinis sederhana: frekuensi napas ≥22 kali/menit, perubahan status mental (*Glasgow Coma Scale* <15 atau adanya disorientasi), dan

tekanan darah sistolik ≤100 mmHg. Apabila dua atau lebih kriteria qSOFA terpenuhi, pasien dengan infeksi tersebut dianggap berisiko tinggi mengalami *outcome* buruk, sehingga perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut terhadap disfungsi organ menggunakan skor SOFA. Namun demikian, hasil qSOFA yang negatif tidak menyingkirkan kemungkinan sepsis, dan penatalaksanaan klinis tidak boleh ditunda hanya karena skor qSOFA <2.[2]

Tabel 2. Kriteria qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*)

Komponen qSOFA	Kriteria
Laju napas	≥ 22 kali/menit
Status mental	Perubahan status mental (GCS < 15)
Tekanan darah sistolik	≤ 100 mmHg

Dikutip dari: Singer *et al*.[2]

Tahap berikutnya adalah penilaian disfungsi organ menggunakan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), yang dirancang untuk mengevaluasi derajat disfungsi organ secara kuantitatif dan objektif pada pasien kritis dengan enam sistem organ yang dinilai (respirasi, kardiovaskular, renal, neurologis, hepatic, dan koagulasi), di mana setiap sistem diberi skor 0–4 berdasarkan abnormalitas parameter fisiologis atau laboratorium, dan skor yang lebih tinggi menggambarkan disfungsi organ yang semakin berat. Sepsis secara operasional didefinisikan sebagai adanya infeksi yang disertai dengan peningkatan skor SOFA ≥2 poin dari nilai dasar (diasumsikan 0 bila tidak ada penyakit organ kronik yang mendasari).[36] Dengan demikian, sepsis didefinisikan sebagai kombinasi antara infeksi yang dicurigai atau terbukti dan adanya disfungsi organ akut (ΔSOFA ≥2).[2]

Tabel 3. Skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)

Sistem Organ	0	1	2	3	4
Respirasi (PaO_2/FiO_2, mmHg)	≥ 400 (≥ 53,3 kPa)	< 400 (< 53,3 kPa)	< 300 (< 40 kPa)	< 200 dengan ventilasi mekanik	< 100 dengan ventilasi mekanik
Koagulasi (Trombosit $\times 10^3/\mu L$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepar (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)
Kardiovaskular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 µg/kg/menit atau dobutamin (dosis apa pun)	Dopamin 5.1–15 atau epinefrin ≤ 0.1 atau norepinefrin ≤ 0.1 µg/kg/menit	Dopamin > 15 atau epinefrin > 0.1 atau norepinefrin > 0.1 µg/kg/menit
Sistem Saraf Pusat (*Glasgow Coma Scale*)	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Renal (Kreatinin mg/dL (µmol/L) atau urin mL/hari)	< 1.2 (< 110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) atau urin < 500 mL/hari	≥ 5.0 (> 440) atau urin < 200 mL/hari

Dikutip dari: Singer *et al*.[2]

Keterangan: 0 = fungsi organ normal; 1 = disfungsi organ ringan; ≥ 2 = disfungsi organ bermakna.

Syok septik merupakan subset sepsis dengan gangguan sirkulasi dan metabolik yang lebih berat serta risiko kematian lebih tinggi. Secara klinis, syok septik didefinisikan sebagai keadaan di mana pasien dengan sepsis memerlukan vasopressor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) ≥65 mmHg *dan* memiliki kadar laktat serum >2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat. Kombinasi hipotensi yang resisten terhadap cairan dan hiperlaktatemia ini berkaitan dengan mortalitas rumah sakit yang melebihi 40%.[17] Apabila pengukuran laktat tidak tersedia, tanda-tanda hipoperfusi lain seperti pengisian kapiler yang memanjang dapat digunakan sebagai petunjuk klinis. Untuk keperluan administratif, epidemiologis, atau penelitian, "*suspected infection*" dapat dioperasionalkan berdasarkan waktu antara pengambilan kultur dan pemberian antibiotik (misalnya, dalam jangka waktu 48 jam sebelum sampai 24 jam setelah pemberian antibiotik). Dalam kerangka waktu tersebut, nilai SOFA, penggunaan vasopressor, tekanan darah, dan kadar laktat dievaluasi guna menentukan diagnosis sepsis atau syok septik.[2]

Sementara itu, sistem SIRS sudah tidak lagi digunakan sebagai dasar diagnosis sepsis karena memiliki spesifisitas rendah terhadap infeksi dan sering menghasilkan diagnosis berlebih. SOFA sendiri dikembangkan untuk menilai derajat disfungsi organ dan prediksi mortalitas, bukan sebagai alat tunggal untuk menentukan keputusan terapi, karena komponennya dapat dipengaruhi oleh intervensi medis seperti ventilasi mekanik atau pemberian vasopressor. Adapun qSOFA dimaksudkan sebagai alat pemantauan cepat di luar ICU, bukan sebagai definisi final sepsis.[2] Kadar laktat yang meningkat menunjukkan adanya stres seluler atau metabolik, tetapi tidak spesifik terhadap sepsis; kombinasi laktat tinggi dan hipotensi persisten setelah resusitasi cairan lebih kuat dalam mengidentifikasi pasien dengan risiko kematian sangat tinggi.[17]

2.1.2 Mortalitas Sepsis

2.1.2.1 Definisi Mortalitas Sepsis

Sepsis dapat berkembang menjadi syok sepsis, kegagalan multiorgan, dan berujung pada kematian.[2,37] Mortalitas sepsis didefinisikan sebagai proporsi pasien dengan sepsis yang meninggal dalam periode waktu tertentu setelah diagnosis atau selama perawatan di rumah sakit. Dalam penelitian klinis dan observasional, luaran mortalitas yang digunakan meliputi mortalitas selama perawatan (*in-hospital mortality*), yaitu kematian yang terjadi selama masa perawatan di rumah sakit.[38]

2.1.2.2 Faktor yang Memengaruhi Mortalitas Sepsis

Mortalitas pada pasien sepsis masih tinggi dan dipengaruhi oleh berbagai faktor klinis dan laboratorik. Disfungsi organ yang berat, yang dinilai menggunakan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), merupakan prediktor utama mortalitas karena mencerminkan derajat kegagalan multiorgan akibat respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol.[2] Usia lanjut dan keberadaan komorbid seperti penyakit kardiovaskular dan penyakit paru kronik secara signifikan meningkatkan risiko kematian selama perawatan, karena menurunkan cadangan fisiologis pasien dalam menghadapi sepsis).[3] Peningkatan kadar laktat serum berhubungan erat dengan hipoperfusi jaringan dan secara independen berkaitan dengan peningkatan mortalitas *in-hospital* pada pasien sepsis.[39] Selain itu, kadar hemoglobin yang rendah saat masuk rumah sakit juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian karena berkurangnya kapasitas transport oksigen pada kondisi sepsis.[14] Sumber infeksi, terutama pneumonia dan infeksi nosokomial, dilaporkan memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan infeksi komunitas, khususnya pada pasien yang memerlukan perawatan intensif.[40]

2.1.3 Hemoglobin

2.1.3.1 Definisi dan Struktur Hemoglobin

Hemoglobin (Hb) merupakan protein utama dalam eritrosit yang berperan sebagai pengangkut oksigen. Molekul ini berfungsi membawa oksigen dari paru-paru menuju jaringan tubuh serta mengembalikan sebagian karbon dioksida dari jaringan ke paru-paru. Secara struktur, hemoglobin pada mamalia umumnya berbentuk heterotetramer yang tersusun atas dua rantai α-globin dan dua rantai β-globin. Setiap subunit mengandung satu gugus heme, yaitu cincin porfirin dengan atom besi ferrous (Fe^{2+}) di pusatnya, yang mampu berikatan reversibel dengan satu molekul oksigen.[9]

2.1.3.2 Nilai Normal dan Interpretasi Kadar Hemoglobin

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa kadar hemoglobin normal pada pria dewasa adalah 13–18 g/dL, dan pada wanita dewasa yang tidak hamil adalah 12–16 g/dL.[41] Kadar hemoglobin juga digunakan untuk mengukur tingkat keparahan anemia menurut kriteria klinis dan laboratorium.[41,42]

Tabel 4. Derajat Keparahan Anemia

Populasi	Tidak anemia	*Mild anemia* (g/dL)	*Moderate anemia* (g/dL)	*Severe anemia* (g/dL)
Anak				
Anak 6–23 bulan	≥10.5	9.5–10.4	7.0–9.4	<7.0
Anak 24–59 bulan	≥11.0	10.0–10.9	7.0–9.9	<7.0
Anak 5–11 tahun	≥11.5	11.0–11.4	8.0–10.9	<8.0
Anak 12–14 tahun (wanita tidak hamil)	≥12.0	11.0–11.9	8.0–10.9	<8.0
Anak 12–14 tahun (pria)	≥12.0	11.0–11.9	8.0–10.9	<8.0
Dewasa				
Dewasa 15–65 tahun (wanita tidak hamil)	≥12.0	11.0–11.9	8.0–10.9	<8.0
Dewasa 15–65 tahun (pria)	≥13.0	11.0–12.9	8.0–10.9	<8.0
Wanita hamil				
Kehamilan trimester I	≥11.0	10.0–10.9	7.0–9.9	<7.0
Kehamilan trimester II	≥10.5	9.5–10.4	7.0–9.4	<7.0

Kehamilan trimester III	≥11.0	10.0–10.9	7.0–9.9	<7.0

Dikutip dari: *World Health Organization*.[41]

2.1.3.3 Faktor yang Memengaruhi Kadar Hemoglobin

Kadar hemoglobin dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis, nutrisi, lingkungan, dan kondisi patologis yang secara keseluruhan menentukan kemampuan tubuh dalam mengangkut oksigen secara optimal. Defisiensi zat besi dianggap sebagai defisiensi nutrisi yang paling sering menyebabkan anemia, meskipun defisiensi nutrisi lain juga dapat menyebabkan anemia, termasuk defisiensi vitamin A, B_{12}, B_6, C, D, dan E, folat, riboflavin, tembaga, dan seng. Infeksi parasit seperti *hookorm*, schistosomiasis, dan malaria juga merupakan penyebab utama anemia di negara berpendapatan rendah-menengah melalui kehilangan darah, hemolisis, supresi eritropoiesis, dan destruksi eritrosit. Penyakit kronik infeksi lain seperti HIV dan tuberkulosis juga berkontribusi signifikan melalui inflamasi kronik, gangguan metabolisme besi, defisiensi nutrisi, dan supresi sumsum tulang, sehingga secara keseluruhan memperberat beban anemia global.[43]

Secara global, diperkirakan sekitar 330.000 anak setiap tahun dilahirkan dengan kelainan hemoglobin herediter berat, terutama sickle cell disease dan thalassemia, dengan sebagian besar kasus terjadi di negara berpendapatan rendah hingga menengah. Sickle cell disorder merupakan penyebab utama anemia hemolitik kronik di tingkat global, sedangkan β- dan α-thalassemia lebih banyak ditemukan di Asia Tenggara. Defisiensi G6PD, yang sering dijumpai di daerah endemis malaria, dapat menyebabkan episode anemia hemolitik akut ketika individu terpapar faktor pencetus tertentu.[43] Selain itu, pertumbuhan janin selama kehamilan juga menyebabkan perubahan metabolik, fluktuasi hormonal, serta peningkatan volume darah, sehingga kebutuhan fisiologis akan zat besi, folat, dan berbagai nutrien lain meningkat secara signifikan untuk mendukung perkembangan janin dan memenuhi ekspansi volume darah ibu. Peningkatan kebutuhan ini membuat ibu hamil lebih rentan mengalami anemia apabila asupan nutrien tidak

adekuat atau terdapat kondisi kesehatan yang mengganggu absorpsi maupun utilisasi nutrisi tersebut.[44]

Kadar hemoglobin bervariasi sesuai usia, dengan perubahan paling signifikan pada periode awal kehidupan. Pada neonatus, kadar Hb normal berada pada kisaran tertinggi sepanjang hidup (17–21 g/dL), kemudian mengalami penurunan selama 2–3 bulan pertama sebelum meningkat kembali pada fase kanak-kanak. Selanjutnya, kadar Hb relatif stabil sepanjang usia dewasa dan kembali menurun pada usia lanjut. Perbedaan kadar hemoglobin antara laki-laki dan perempuan mulai tampak saat pubertas akibat pengaruh menstruasi terhadap cadangan besi, dan perbedaan ini berlanjut sepanjang usia reproduktif.[43]

Anemia aplastik yang dipicu oleh obat merupakan kondisi yang berpotensi fatal, terjadi ketika suatu agen farmakologis menimbulkan toksisitas terhadap sumsum tulang melalui mekanisme yang bergantung pada dosis maupun reaksi idiosinkratik. Chloramphenicol menjadi penyebab tersering, sementara obat antiepilepsi seperti karbamazepin, fenitoin, dan asam valproat juga dapat menimbulkan anemia aplastik melalui pembentukan metabolit toksik, dengan tingkat risiko yang bervariasi; felbamate diketahui memiliki insidensi yang sangat tinggi. Beberapa agen lain yang dilaporkan memiliki risiko signifikan meliputi tiazid, mebendazol, *gold salts*, penisilamin, amidopirin, trimetoprim/sulfametoksazol, serta obat antitiroid.[45] Paparan logam berat juga dapat mengganggu proses sintesis haem dan globin. Logam berat menghambat enzim pirimidin-5'-nukleotidase sehingga menyebabkan akumulasi RNA yang terdenaturasi di dalam eritrosit, sehingga eritrosit menjadi hipokrom atau dapat berkembang menjadi anemia hemolitik.[46] Selain paparan toksin dari logam berat, kebiasaan merokok dapat menurunkan kadar vitamin C sehingga mengurangi absorpsi besi dan meningkatkan risiko anemia defisiensi besi. Selain itu, merokok dapat menyebabkan makrositosis melalui gangguan kadar vitamin B12 dan asam folat. Stres oksidatif, inflamasi, depresi sumsum tulang, serta gastritis akibat paparan rokok turut berkontribusi pada terjadinya anemia.[47]

2.1.4 *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR)

2.1.4.1 Definisi Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), yang dihitung dari perbandingan sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah tepi (NLR = jumlah neutrofil absolut/jumlah limfosit absolut), merupakan suatu biomarker yang merepresentasikan dua komponen utama sistem imun: respons imun bawaan yang terutama dimediasi oleh neutrofil, serta imunitas adaptif yang didukung oleh limfosit.[11]

2.1.4.1 Nilai Normal dan Interpretasi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR)

Nilai NLR normal pada individu dewasa sehat berkisar antara 1,2–2,15 (rata-rata 1,65), meskipun dapat bervariasi tergantung usia, ras, serta kondisi komorbid. Secara klinis, NLR Meter membagi nilai rasio ini ke dalam beberapa kategori untuk menilai intensitas inflamasi dan stres fisiologis. Nilai <0,7 mencerminkan kondisi patologis berat seperti neutropenia atau imunosupresi ekstrem (*reverse severe*), sedangkan nilai 1–2 menggambarkan kondisi fisiologis normal. Nilai 2–3 dikategorikan sebagai *grey zone*, menunjukkan adanya stres ringan atau inflamasi subklinis. Peningkatan ke rentang 3–7 mengindikasikan inflamasi ringan hingga sedang, sementara 7–11 menandakan inflamasi dan stres sistemik yang lebih bermakna, sering ditemukan pada infeksi berat. Nilai 11–17 mengindikasikan inflamasi dan stres berat (misalnya pada sepsis atau pneumonia berat), sedangkan >17 hingga ≥23 menunjukkan *critical stress* dan inflamasi sistemik berat seperti pada syok septik, trauma multipel, atau penyakit terminal.[48]

2.1.4.2 Faktor yang Memengaruhi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR)

Nilai NLR dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi fisiologis, patologis, maupun faktor eksternal yang mengubah jumlah absolut neutrofil dan limfosit. Pada kelompok usia lanjut (>75 tahun), nilai NLR cenderung lebih tinggi, dengan rentang 0,89 hingga 8,80.[49] Peningkatan tersebut dikaitkan dengan perubahan sistem imun akibat penuaan, dikenal sebagai immunosenescence yang ditandai oleh

peningkatan inflamasi sistemik dan perubahan distribusi sel imun.[50] Sebaliknya, anak-anak dan remaja (0–17 tahun) umumnya memiliki nilai NLR lebih rendah, dengan rentang 0,30 hingga 3,76. Rentang yang lebih rendah ini mencerminkan perbedaan kadar basal neutrofil dan limfosit pada individu usia muda dibandingkan orang dewasa,[51] di mana jumlah limfosit lebih tinggi akibat maturasi cepat sistem imun pascakelahiran serta pembentukan repertoar imun.[50] Perbedaan NLR antara laki-laki dan perempuan dapat disebabkan oleh pengaruh faktor biologis dan gender, termasuk variasi imunologis terkait jenis kelamin seperti perbedaan hormonal, peran sosial, komposisi kromosom seks, serta variasi anatomi.[52,53] Selain usia dan jenis kelamin, individu dengan IMT *overweight* dan *obesitas* memiliki kecenderungan mengalami peningkatan NLR. Hal ini berkaitan dengan mekanisme imunologis, karena kedua kondisi tersebut merupakan keadaan inflamasi kronis derajat rendah yang dapat memengaruhi modulasi respons serta fungsi sistem imun.[54]

Sebuah penelitian melaporkan bahwa individu *non-Hispanic black* memiliki nilai NLR yang lebih rendah pada seluruh subkelompok demografis (*non-Hispanic white, non-Hispanic black, Mexican American, Hispanic*, dan ras lainnya).[55] Ketidaksetaraan kesehatan antar ras sebagian dipengaruhi oleh perbedaan status sosial ekonomi, seperti pendapatan, pendidikan, pekerjaan, dan kondisi hunian. Lingkungan tempat tinggal juga berkontribusi terhadap status kesehatan secara independen dari status sosial ekonomi individu. Paparan stresor fisik dan sosial pada lingkungan tersebut dapat meningkatkan stres kronis dan memicu inflamasi sistemik.[56] Selain itu, paparan asap rokok juga dapat menimbulkan kerusakan epitel saluran napas, mengaktivasi sitokin dan kemokin, meningkatkan ekspresi molekul adhesi, serta memicu respons inflamasi. Hal ini dikarenakan asap rokok mengandung ribuan senyawa yang bersifat aktif secara farmakologis, antigenik, karsinogenik, dan adiktif, termasuk nikotin serta karbon monoksida (CO). Merokok juga dilaporkan mengganggu vasodilatasi endotel dan menyebabkan disfungsi endotel yang dapat menginisiasi proses inflamasi. Peningkatan konsumsi tembakau berkorelasi dengan derajat inflamasi sistemik yang lebih tinggi berdasarkan analisis observasional maupun genetik. Pada kondisi

tersebut, terjadi peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan relatif hitung limfosit.[57]

2.1.5 Hubungan Kadar Hemoglobin dan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan Mortalitas Pasien Sepsis

Kadar hemoglobin merupakan parameter utama yang berperan penting dalam menentukan kecukupan suplai oksigen pada kondisi sepsis.[10] Kadar hemoglobin yang rendah saat awal perawatan sepsis dapat mengindikasikan adanya anemia kronik, penurunan akut kadar hemoglobin akibat respon sepsis, atau kombinasi dari kedua kondisi tersebut. Sepsis dapat menimbulkan berbagai perubahan pada eritrosit, termasuk penurunan aktivitas antioksidan, perubahan afinitas hemoglobin terhadap oksigen, perubahan ukuran dan bentuk sel, serta penurunan kemampuan deformabilitas eritrosit.[58] Pada fase awal sepsis, penurunan kadar hemoglobin dapat menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan dan organ. Meskipun manifestasinya mungkin belum signifikan pada tahap awal, progresi proses sepsis dapat memicu kerusakan jaringan dan organ yang luas. Pada fase lanjut, derajat kerusakan tersebut dapat mengalami perburukan yang cepat,[5,6] sehingga meningkatkan risiko mortalitas pada pasien dengan kondisi kritis.[7]

Di antara berbagai parameter yang telah dievaluasi, NLR saat ini diidentifikasi sebagai penanda yang potensial dalam menilai derajat keparahan sepsis.[12] Signifikansi klinis parameter ini berasal dari fakta bahwa stres fisiologis menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Pada kondisi sepsis, terjadi stimulasi apoptosis limfosit yang menyebabkan peningkatan nilai NLR. Sementara itu, pada syok septik, terjadi penurunan jumlah limfosit secara signifikan, sehingga rasio NLR meningkat secara bermakna.[8]

Penelitian kohort retrospektif yang sebelumnya dilakukan oleh Sheng *et al*. menunjukkan bahwa kadar Hb yang terlalu rendah maupun terlalu tinggi berkaitan dengan mortalitas pada pasien sepsis. Analisis RCS menunjukkan signifikansi non-linear ($p < 0,01$ pada MIMIC-IV dan $p < 0,05$ pada eICU-CRD). Pada kadar Hb < 10,2 g/dL, setiap penurunan 1 g/dL Hb meningkatkan risiko kematian sebesar 4,6%. Sebaliknya, pada kadar Hb > 10,2 g/dL, setiap peningkatan 1 g/dL Hb

meningkatkan risiko kematian sebesar 7,6%. Temuan ini konsisten pada kedua basis data yang dianalisis.[14] Shi *et al*. melakukan studi kohort retrospektif pada 173 pasien sepsis, terdiri dari 108 pasien yang hidup dan 65 pasien yang meninggal, untuk mengevaluasi hubungan parameter inflamasi dengan mortalitas selama perawatan. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai NLR hari ke-5 berhubungan secara independen dengan mortalitas (OR 1,041; 95% CI 1,008–1,074). Analisis kurva ROC memperlihatkan kemampuan prediksi NLR yang meningkat seiring waktu, dengan AUC NLR hari ke-1 sebesar 0,513 (*cut-off* 23,16), AUC hari ke-3 sebesar 0,542 (*cut-off* 15,48), dan AUC hari ke-5 sebesar 0,589 dengan *cut-off* optimal 15,85, yang menunjukkan bahwa NLR pada hari ke-5 memiliki nilai prediktif yang lebih baik terhadap mortalitas pada pasien sepsis dibandingkan pengukuran pada hari-hari sebelumnya.[13] Chebl *et al*. melakukan studi kohort prospektif pada 865 pasien sepsis untuk menilai hubungan NLR dengan mortalitas selama perawatan di rumah sakit. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai NLR tidak terbukti berhubungan secara signifikan dengan mortalitas selama perawatan, dengan nilai odds ratio sebesar 1,451 dan tidak mencapai signifikansi statistik (p=0,103), sehingga NLR tidak dapat dianggap sebagai prediktor independen mortalitas pada pasien sepsis dalam penelitian ini.[15]

2.2 Ringkasan pustaka

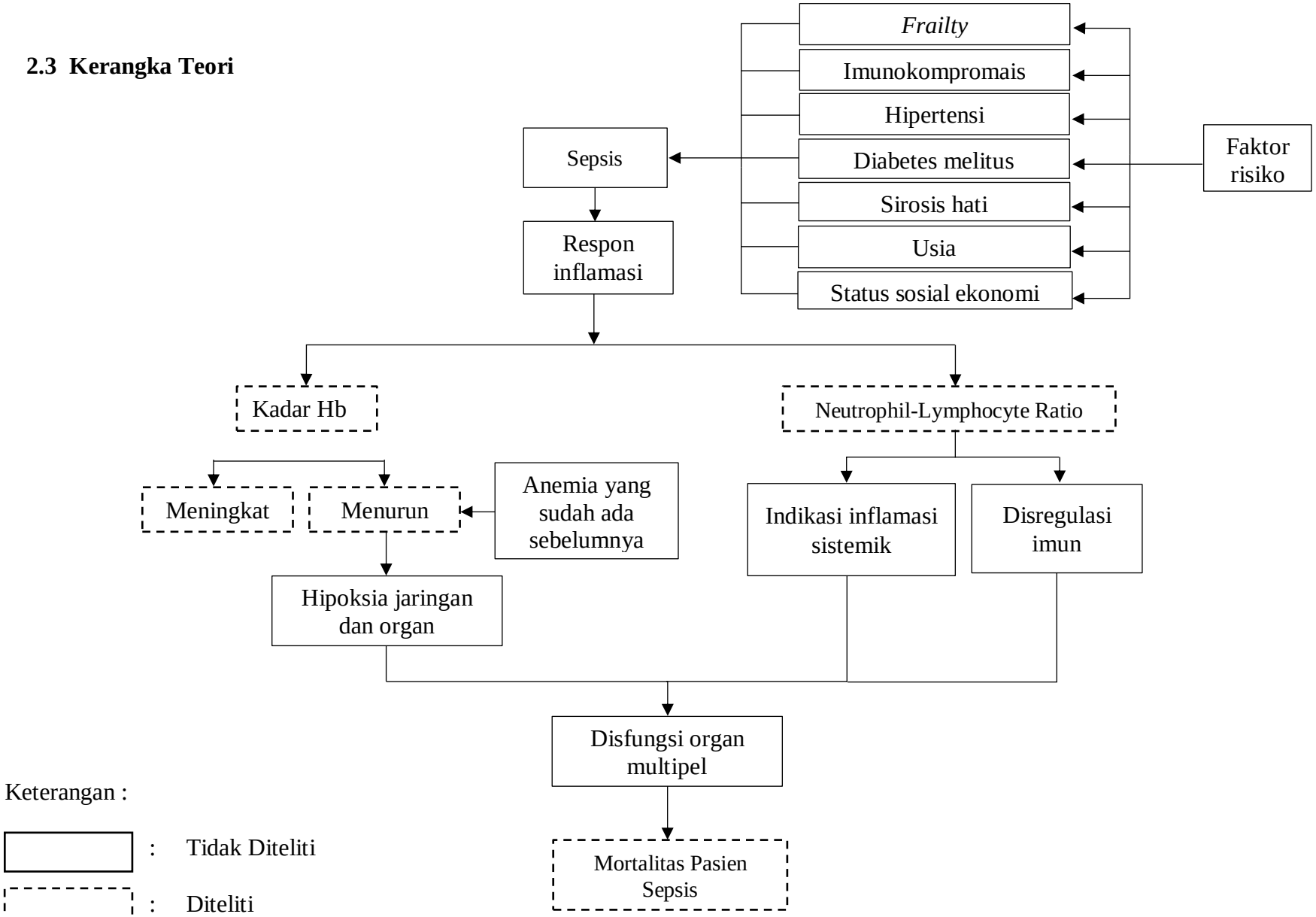
Tabel 5. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi dan Waktu	Desain Penelitian	Subjek Studi	Variabel yang Diteliti	Lama Studi	Hasil
Sheng *et al*.[14]	Tiongkok, 2024	Studi kohort retrospektif	37.441 pasien sepsis (21.946 pasien dari data MIMIC-IV dan 15.495 pasien dari data eICU-CRD)	Variabel bebas: Kadar hemoglobin (Hb) Variabel tergantung: Mortalitas selama perawatan di RS (*in-hospital mortality*)	–	Kadar Hb yang terlalu rendah maupun terlalu tinggi berkaitan dengan mortalitas pada pasien sepsis. Analisis RCS menunjukkan signifikansi non-linear ($p < 0,01$ pada MIMIC-IV dan $p < 0,05$ pada eICU-CRD). Pada kadar Hb < 10,2 g/dL, setiap penurunan 1 g/dL Hb meningkatkan risiko kematian sebesar 4,6%. Sebaliknya, pada kadar Hb > 10,2 g/dL, setiap

						peningkatan 1 g/dL Hb meningkatkan risiko kematian sebesar 7,6%.
Shi, *et al*.[13]	Tiongkok, 2022	Studi kohort retrospektif	173 pasien sepsis (108 pasien hidup, 65 pasien meninggal)	Variabel bebas: *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) hari ke-1, ke-3, dan ke-5, *Neutrophil-Lymphocyte & Platelet Ratio* (NLPR) Variabel tergantung: Mortalitas selama perawatan di	16 bulan	Nilai NLR hari ke-5 berhubungan secara independen dengan mortalitas selama perawatan (OR 1,041; 95% CI 1,008–1,074). Nilai AUC NLR hari ke-1 sebesar 0,513 dengan cut-off 23,16, AUC hari ke-3 sebesar 0,542 dengan cut-off 15,48, dan AUC hari ke-5 sebesar 0,589 dengan cut-off optimal 15,85, yang menunjukkan bahwa kemampuan prediksi NLR meningkat pada hari ke-5

				RS (*in-hospital mortality*)		dibandingkan hari ke-1 dan ke-3.
Chebl, *et al*.[15]	Lebanon, 2022	Studi kohort prospektif	865 pasien sepsis	Variabel bebas: *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) Variabel tergantung: Mortalitas selama perawatan di RS (*in-hospital mortality*)	2 tahun 6 bulan	Nilai NLR tidak terbukti berhubungan signifikan dengan mortalitas selama perawatan (OR 1,451; p=0,103).

2.3 Kerangka Teori

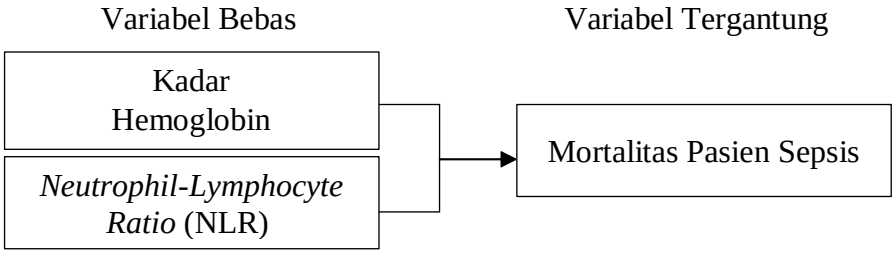


Gambar 2. Kerangka Teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep

Pada penelitian ini, terdapat dua variabel yang akan diteliti yaitu kadar hemoglobin (Hb) dan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai variabel bebas dan mortalitas pasien sepsis sebagai variabel tergantung. Sehingga, kerangka konsep dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 3. Kerangka Konsep

3.2 Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara Pengukuran	Hasil	Skala	Referensi
Mortalitas Sepsis (*in-hospital mortality*)	Status kematian pasien sepsis selama masa perawatan di rumah sakit.	Rekam medis	Pencatatan rekam medis	1. Meninggal 2. Hidup	Nominal	Singer *et al*.[2]
Kadar Hb	Protein utama dalam eritrosit yang berperan sebagai pengangkut oksigen.	Rekam medis	Pencatatan rekam medis	1. Dewasa 15–65 tahun (wanita tidak hamil) • Tidak anemia: ≥12.0 g/dL • *Mild anemia*: 11.0–11.9 g/dL • *Moderate anemia*: 8.0–10.9 g/dL • *Severe anemia*: <8.0 g/dL 2. Dewasa 15–65 tahun (pria) • Tidak anemia: ≥13.0 g/dL	Ordinal	*World Health Organization*.[41]

				• *Mild anemia*: 11.0–12.9 g/dL • *Moderate anemia*: 8.0–10.9 g/dL • *Severe anemia*: <8.0 g/dL		
Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)	Biomarker komponen utama sistem imun bawaan dan adaptif, dihitung dari perbandingan antara jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah tepi.	Rekam medis	Pencatatan rekam medis	1. Nilai ≤7: Inflamasi ringan hingga sedang 2. Nilai >7–17: Inflamasi dan stres berat 3. Nilai >17: *Critical stress* dan inflamasi sistemik berat	Ordinal	Zahorec *et al*.[48]

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observational dengan pendekatan *cross sectional* atau potong lintang dengan tujuan untuk membandingkan tiga variabel yaitu kadar hemoglobin dan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan mortalitas pasien sepsis. Penelitian ini akan dilakukan dengan menggunakan data sekunder yaitu dengan data rekam medis.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di wilayah DKI Jakarta. Pengambilan data dilakukan di RSUD Budhi Asih.

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan Februari – April 2026. Data yang diambil berupa rekam medis bulan Januari – Desember 2025.

4.3 Populasi dan Subjek

4.3.1 Populasi Sampel

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien sepsis. Populasi terjangkaunya yaitu pasien sepsis yang berobat di RSUD Budhi Asih bulan Januari – Desember 2025.

4.3.2 Subjek Sampel

Penelitian ini akan mengikutsertakan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditentukan. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

1. Pasien sepsis dengan usia 15 – 65 tahun yang berobat di RSUD Budhi Asih periode Januari – Desember 2025

2. Memiliki data rekam medis yang lengkap
3. Terdapat data Hb, nilai neutrofil absolut, dan nilai limfosit absolut pada data rekam medis

Sementara, untuk kriteria eksklusi pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Pasien sepsis dengan riwayat kelainan hemoglobin
2. Pasien yang sedang hamil

4.4 Sampel Penelitian

Besar sampel untuk rancangan *cross sectional* menggunakan populasi finit dan populasi infinit. Pada penlitian ini populasi finit ditentukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n_0 = \frac{Za^2 \times p \times q}{d^2}$$

Dengan penjelasan sebagai berikut:

n_0 : besar sampel yang dibutuhkan

Za^2 : tingkat kemaknaan 95%, sebesar 1,96

p : prevalensi pasien sepsis di Indonesia (30,29%)[4]

q : prevalensi subjek tidak mengalami peristiwa yang diteliti (1-p)

d^2 : akurasi kepekaan pengukuran (0,05)

Berdasarkan hasil penelitian yang sebelumnya telah dilakukan, diketahui nilai p = 0,3029. Maka dari itu, sampel optimal yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah sebagai berikut:

$$n_0 = \frac{(1{,}96^2 \times 0{,}3029 \times 0{,}6971)}{(0{,}05)^2}$$

$$n_0 = \frac{(3{,}8416 \times 0{,}211)}{0{,}0025}$$

$$n_0 = 324{,}46 \approx 325$$

Setelah mengetahui nilai n_0, nilai tersebut bisa langsung dimasukkan ke populasi finit dengan rumus sebagai berikut:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

$$n = \frac{325}{1 + \frac{325}{150}} = 102{,}63 \approx 103$$

Dengan penjelasan sebagai berikut:

n : besar sampel populasi finit

n_0 : besar sampel yang dibutuhkan

N : seluruh pasien sepsis di RSUD Budhi Asih

Berdasarkan perhitungan rumus populasi finit di atas, jumlah pasien sepsis yang dibutuhkan minimal sebanyak 103 subjek dengan perkiraan *drop out* 15%.

$N = 103 + 103(15\%) = 118{,}45 \approx 118$

Sehingga total subjek yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 118 orang.

4.5 Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini akan menggunakan metode *consecutive sampling* dengan mencocokkan responden dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

4.6 Bahan dan Instrumen

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien sepsis bulan Januari – Desember 2025.

4.7 Analisis Data

Pada penelitian ini, analisis data akan dilakukan menggunakan *software* SPSS (*Statistical Sciences for Social Package*) versi 30 dengan analisis univariat dan analisis bivariat.

4.7.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian seperti usia dan jenis kelamin, distribusi kadar Hb, nilai NLR, serta mortalitas pasien sepsis. Data kategorik disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase. Data numerik yang terdistribusi normal disajikan dalam bentuk nilai rerata (*mean*) dan simpangan baku (*standard deviation*). Sementara itu, data numerik yang tidak terdistribusi normal disajikan dalam bentuk nilai median dan rentang interkuartil (*interquartile range*/IQR).

4.7.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai hubungan antara kadar Hb dan nilai NLR dengan mortalitas pada pasien sepsis. Hubungan antara kadar Hb dengan mortalitas pasien sepsis dianalisis menggunakan uji *Chi-square*. Apabila asumsi uji chi-square tidak terpenuhi, analisis dilakukan menggunakan uji *Fisher's exact.* Besarnya asosiasi antara variabel independen dan variabel dependen dinyatakan dalam bentuk *odds ratio* (OR) dengan interval kepercayaan 95%. Hubungan antara nilai NLR dengan mortalitas pasien sepsis dianalisis menggunakan uji statistik yang sama. Hasil analisis dinyatakan bermakna apabila diperoleh nilai $p < 0,05$, yang menunjukkan adanya hubungan antara kadar Hb dan NLR dengan mortalitas pasien sepsis sehingga hipotesis penelitian diterima. Sebaliknya, apabila nilai $p \geq 0,05$, maka dinyatakan tidak terdapat hubungan antara variabel tersebut.

4.9 Alur Kerja



Gambar 4. Alur Kerja Penelitian

4.10 Etika Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Riset Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dan persetujuan dari Pihak RSUD Budhi Asih.

4.11 Penjadwalan Penelitian

Tabel 7. Jadwal Penelitian

Kegiatan	Waktu									
	Okt 2025	Nov 2025	Des 2025	Jan 2026	Feb 2026	Mar 2026	Apr 2026	Mei 2026	Jun 2026	Jul 2026
Perumusan topik dan pembuatan judul										
Persiapan dan pengumpulan data										
Penyusunan dan penyelesaian BAB I										
Penyusunan dan penyelesaian BAB II										
Penyusunan dan penyelesaian BAB III										
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV										
Konsultasi										
Penyerahan proposal										
Ujian proposal										
Perizinan dan Kaji Etik										
Pengambilan data										
Analisis data										
Penyusunan skripsi										
Ujian skripsi										

4.12 Pembiayaan

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Trisakti, maka dari itu seluruh biaya dalam penelitian akan ditanggung peneliti. Terdapat anggaran untuk menjalankan penelitian, berikut rincian pembiayaan tersebut:

Pemasukan:

1. Biaya yang disiapkan oleh peneliti	Rp700,000.00

Pengeluaran:

1. Print dan jilid skripsi	Rp300,000.00
2. Transportasi	Rp350,000.00
Jumlah Pengeluaran	Rp650,000.00

DAFTAR PUSTAKA

1. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. Front Med (Lausanne). 2021;8. DOI: 10.3389/fmed.2021.628302
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, *et al*. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet. 2020;395(10219):200–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
4. Batara M, Darmawati S, Prastiyanto ME. Keanekaragaman dan Pola Resistensi Bakteri pada Pasien yang Terdiagnosa Sepsis. Jurnal Labora Medika [Internet]. 2018 [cited 2025 Dec 11];2(2):1–5. Available from: https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/JLabMed/article/view/3837/pdf
5. Hemauer SJ, Kingeter AJ, Han X, Shotwell MS, Pandharipande PP, Weavind LM. Daily Lowest Hemoglobin and Risk of Organ Dysfunctions in Critically Ill Patients. Crit Care Med. 2017;45(5):e479–84. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002288
6. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. J Appl Physiol. 2016;120(2):226–35. DOI: 10.1152/japplphysiol.00298.2015
7. Cherry-Bukowiec JR, Engoren M, Wiktor A, Raghavendran K, Napolitano LM. Hepcidin and Anemia in Surgical Critical Care: A Prospective Cohort Study*. Crit Care Med. 2018;46(6):e567–74. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003089
8. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. J Thorac Dis. 2020;12(S1):S16–21. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.63
9. Yostina Farid A, Bowman NS, Lecat P. Biochemistry, Hemoglobin Synthesis [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 9]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536912/
10. Shao W-M, Ye L-W, Zhang L, Wang Y-L, Liu H, He D, *et al*. Relationship between the magnitude of haemoglobin changes and long-term mortality in patients with sepsis: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2024;24(1):577. DOI: 10.1186/s12879-024-09476-w
11. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* and mortality in the United States general population. Sci Rep. 2021;11(1):464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7
12. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Tomescu P, Geormăneanu C, *et al*. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. Biomedicines. 2021;10(1):75. DOI: 10.3390/biomedicines10010075
13. Shi Y, Yang C, Chen L, Cheng M, Xie W. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet ratio in in-hospital mortality in septic patients. Heliyon. 2022;8(11):e11498. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11498

14. Sheng S, Li A, Zhang C, Liu X, Zhou W, Shen T, *et al*. Association between hemoglobin and in-hospital mortality in critically ill patients with sepsis: evidence from two large databases. BMC Infect Dis. 2024;24(1):1450. DOI: 10.1186/s12879-024-10335-x
15. Chebl RB, Assaf M, Kattouf N, Haidar S, Khamis M, Abdeldaem K, *et al*. The association between the neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital mortality among sepsis patients: A prospective study. Medicine. 2022;101(30):e29343. DOI: 10.1097/MD.0000000000029343
16. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, *et al*. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. J Clin Med. 2023;12(9):3188. DOI: 10.3390/jcm12093188
17. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, *et al*. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(3):259–72. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
18. Vincent J-L, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23(1):196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6
19. Purba AKR, Mariana N, Aliska G, Wijaya SH, Wulandari RR, Hadi U, *et al*. The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: An observational study on focal infections in Indonesia. International Journal of Infectious Diseases. 2020;96:211–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.075
20. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. Microbiol Insights. 2019;12. DOI: 10.1177/1178636118825081
21. Mahalingam M, Moore JX, Donnelly JP, Safford MM, Wang HE. Frailty Syndrome and Risk of Sepsis in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. J Intensive Care Med. 2019;34(4):292–300. DOI: 10.1177/0885066617715251
22. Deinhardt-Emmer S, Chousterman BG, Schefold JC, Flohé SB, Skirecki T, Kox M, *et al*. Sepsis in patients who are immunocompromised: diagnostic challenges and future therapies. Lancet Respir Med. 2025;13(7):623–37. DOI: 10.1016/S2213-2600(25)00124-9
23. Lee H, Choi S, Jang EJ, Lee J, Kim D, Yoo S, *et al*. Effect of Institutional Case Volume on In-Hospital and Long-Term Mortality in Critically Ill Patients Requiring Mechanical Ventilation for 48 Hours or More. J Korean Med Sci. 2019;34(34). DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e212
24. Lee H, Choi S, Jang EJ, Lee J, Kim D, Yoo S, *et al*. Effect of Sedatives on In-hospital and Long-term Mortality of Critically Ill Patients Requiring Extended Mechanical Ventilation for ≥ 48 Hours. J Korean Med Sci. 2021;36(34). DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e221
25. Yeo QM, Hammond DA, Li C, Olsen KM. Impact of chronic hypertension on time to goal mean arterial pressure and clinical outcomes in critically ill

patients with septic shock requiring vasopressors. J Crit Care. 2019;49:143–8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.10.024
26. Koh GCKW, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2012;31(4):379–88. DOI: 10.1007/s10096-011-1337-4
27. Kang C, Choi S, Jang EJ, Joo S, Jeong JH, Oh S-Y, *et al*. Prevalence and outcomes of chronic comorbid conditions in patients with sepsis in Korea: a nationwide cohort study from 2011 to 2016. BMC Infect Dis. 2024;24(1):184. DOI: 10.1186/s12879-024-09081-x
28. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. Nutrients. 2018;10(10):1531. DOI: 10.3390/nu10101531
29. Donnelly JP, Lakkur S, Judd SE, Levitan EB, Griffin R, Howard G, *et al*. Association of Neighborhood Socioeconomic Status With Risk of Infection and Sepsis. Clinical Infectious Diseases. 2018;66(12):1940–7. DOI: 10.1093/cid/cix1109
30. Kou Y, Yang Y, Du S, Liu X, He K, Yuan W, *et al*. Risk factors for the development of sepsis in patients with cirrhosis in intensive care units. Clin Transl Sci. 2023;16(10):1748–57. DOI: 10.1111/cts.13549
31. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver — guardian, modifier and target of sepsis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(1):55–66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168
32. Haynes L. Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. Frontiers in Aging. 2020;1. DOI: 10.3389/fragi.2020.602108
33. Gopalan PD. Pathophysiology of sepsis. Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia. Medpharm Publications; 2022;28(5):S23–9. DOI: 10.36303/SAJAA.2022.28.5.2877
34. Aki T, Unuma K, Uemura K. The Role of Peroxiredoxins in the Regulation of Sepsis. Antioxidants. 2022;11(1):126. DOI: 10.3390/antiox11010126
35. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 12];101(7). Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0401/p409.pdf
36. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, *et al*. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. JAMA. 2016;315(8):762. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
37. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al*. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304–77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
38. Bisbis B, El Gamri A. Using In-Hospital Mortality as an Indicator of Quality Care and Hospital Performance. International Journal of Medicine and Surgery. 2016;3(1):6–9. DOI: 10.15342/ijms.v3i1.77
39. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. The Lancet. 2018;392(10141):75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2

40. Fadrian F, Decroli E, Ahmad A, Kam A, Muharramah DH, Pradana G, *et al*. In-hospital mortality and its determinant factors among patients with sepsis. Universa Medicina. 2025;44(1):3–15. DOI: 10.18051/UnivMed.2025.v44.3-15
41. World Health Organization. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations [Internet]. World Health Organization; 2024 [cited 2025 Nov 9]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602198/pdf/Bookshelf_NBK602198.pdf
42. Domenica Cappellini M, Motta I. Anemia in Clinical Practice—Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? Semin Hematol. 2015;52(4):261–9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.006
43. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci. 2019;1450(1):15–31. DOI: 10.1111/nyas.14092
44. Wang R, Xu S, Hao X, Jin X, Pan D, Xia H, *et al*. Anemia during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Front Glob Womens Health. 2025;6. DOI: 10.3389/fgwh.2025.1502585
45. Syed MA, Atta Ur Rahman A, Syed MNS, Memon NM. The Relationship of Drug Therapy to Aplastic Anemia in Pakistan: A Hospital-Based Case Control Study. Ther Clin Risk Manag. 2021;Volume 17:903–8. DOI: 10.2147/TCRM.S325742
46. Hendriyono FX, Devi WR, Rosida A, Hidayat T. Effect of Heavy Metal Polluted River Water on Body Weight and Hemoglobin Level in White Rats (Rattus novergicus). Berkala Kedokteran. 2024;20(1):53. DOI: 10.20527/jbk.v20i1.18783
47. Waseem S, Alvi A. Correlation between anemia and smoking: Study of patients visiting different outpatient departments of Integral Institute of Medical Science and Research, Lucknow. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2019;(0):1. DOI: 10.5455/njppp.2019.9.0412805122019
48. Zahorec R. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*, past, present and future perspectives. Bratislava Medical Journal. 2021;122(07):474–88. DOI: 10.4149/BLL_2021_078
49. Accardi G, Calabrò A, Caldarella R, Caruso C, Ciaccio M, Di Simone M, *et al*. Immune-Inflammatory Response in Lifespan—What Role Does It Play in Extreme Longevity? A Sicilian Semi- and Supercentenarians Study. Biology (Basel). 2024;13(12):1010. DOI: 10.3390/biology13121010
50. Paganelli R, Di Iorio A. The *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* in aging and immunosenescence. Exploration of Immunology. 2025;5. DOI: 10.37349/ei.2025.1003200
51. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*? BMC Res Notes. 2017;10(1):12. DOI: 10.1186/s13104-016-2335-5

52. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: Sex Hormones and Gender Differences in Immune Responses. Front Immunol. 2019;10. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01076
53. Lin CY, Kwon H, Rangel Rivera GO, Li X, Chung D, Li Z. Sex Differences in Using Systemic Inflammatory Markers to Prognosticate Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2018;27(10):1176–85. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0408
54. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, *et al*. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. Clinical Infectious Diseases. 2020;71(15):896–7. DOI: 10.1093/cid/ciaa415
55. Howard R, Scheiner A, Kanetsky PA, Egan KM. Sociodemographic and lifestyle factors associated with the *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*. Ann Epidemiol. 2019;38:11-21.e6. DOI: 10.1016/j.annepidem.2019.07.015
56. Byrne CA, Gomez SL, Kim S, Oddo VM, Koh TJ, Fantuzzi G. Disparities in inflammation between non-Hispanic black and white individuals with lung cancer in the Greater Chicago Metropolitan area. Front Immunol. 2022;13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1008674
57. Güden M, Tunç Karaman S, Basat O. Evaluation of the relationship between the level of addiction and exhaled carbon monoxide levels with neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in smokers. Tob Induc Dis. 2022;20(June):1–11. DOI: 10.18332/tid/149227
58. Zhu J, Dong Y, Liao P, Yin X, He J, Guo L. Prognostic value of hemoglobin in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. Heart & Lung. 2024;64:93–9. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.12.001

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table*

Variabel	n (%)	Mean ± SD	IQR
Usia			
15-34 tahun			
34-49 tahun			
50-65 tahun			
Jenis Kelamin			
Laki-laki			
Perempuan			
Mortalitas Pasien Sepsis			
Meninggal			
Hidup			
Kadar Hb			
Dewasa 15–65 tahun (wanita)			
Tidak anemia: ≥12.0 g/dL			
Mild anemia: 11.0–11.9 g/dL			
Moderate anemia: 8.0–10.9 g/dL			
Severe anemia: <8.0 g/dL			
Dewasa 15–65 tahun (pria)			
Tidak anemia: ≥13.0 g/dL			
Mild anemia: 11.0–12.9 g/dL			
Moderate anemia: 8.0–10.9 g/dL			
Severe anemia: <8.0 g/dL			
NLR			
≤7			
>7–17			
>17			

Lampiran 2. Hubungan kadar Hb dan NLR dengan mortalitas pasien sepsis

Variabel	Pasien Sepsis		OR (95% CI)	p-value
	Meninggal, n (%)	Hidup, n (%)		
Kadar Hb				
Dewasa 15–65 tahun (wanita)				
Tidak anemia: ≥12.0 g/dL				
Mild anemia: 11.0–11.9 g/dL				
Moderate anemia: 8.0–10.9 g/dL				
Severe anemia: <8.0 g/dL				
Dewasa 15–65 tahun (pria)				
Tidak anemia: ≥13.0 g/dL				
Mild anemia: 11.0–12.9 g/dL				
Moderate anemia: 8.0–10.9 g/dL				
Severe anemia: <8.0 g/dL				
NLR				
≤7				
>7–17				
>17				