

Luaran Pasien Geriatri dengan Sepsis di Unit Perawatan Intensif: Analisis Rasio Neutrofil Limfosit

Farah Ekawati Mulyadi^{1*}, Muh. Wirawan Harahap², Faisal Sommeng², Berry Erida Hasbi³

¹Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

³Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: farah.ekawatim@umi.ac.id, Mobile number: +62 82150045575

DOI: 10.33096/umj.v10i1.333

ABSTRAK

Latar belakang: Sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa yang ditandai dengan disfungsi organ akibat inflamasi sistemik sebagai respon disregulasi host terhadap infeksi yang dapat terjadi pada semua usia. Angka kematian pada satu tahun pertama pasien sepsis mencapai 31%. Namun, usia tua meningkatkan risiko mortalitas pada pasien geriatrik dengan sepsis dikaitkan dengan penurunan fungsi sistem imun. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) dengan luaran pasien geriatrik dengan sepsis.

Metode: Studi ini termasuk penelitian analitik observasional dengan pendekatan kohort retrospektif yang melibatkan sampel 40 orang. Data diolah dan dianalisis menggunakan SPSS 26.0. Uji *Mann-whitney U test* digunakan untuk menilai perbandingan NLR berdasarkan luaran pasien geriatri dengan sepsis.

Hasil: Pasien geriatri dengan sepsis yang meninggal memiliki nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan yang hidup (25,27 (13,84 - 40,15); 7,14 (0,88 - 14,38)) dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Kesimpulan: Kadar NLR yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pada pasien geriatri dengan sepsis.

Kata kunci: Geriatri; *neutrophil lymphocyte ratio*, sepsis

Article history:
Received: 14 Desember 2023
Accepted: 14 Mei 2025
Published: 30 Juni 2025

ABSTRACT

Background: Sepsis is a life-threatening condition characterized by organ dysfunction due to a systemic inflammatory response caused by a dysregulated host reaction to infection, which can occur at any age. The one-year mortality rate among patients with sepsis reaches 31%. However, advanced age increases the risk of mortality in geriatric patients with sepsis, likely due to a decline in immune system function. This study aims to examine the association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and outcomes in geriatric patients with sepsis.

Methods: This study is an observational analytic study with a retrospective cohort approach, involving a sample of 40 individuals. Data were processed and analyzed using SPSS version 26.0. The Mann–Whitney U test was employed to assess the differences in NLR based on the outcomes of geriatric patients with sepsis.

Results: NLR levels in geriatric patients with sepsis who died were higher than those who lived (25.27 (13.84 - 40.15); 7.14 (0.88 - 14.38)), which was statistically significantly different ($p < 0.05$).

Conclusion: High Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) levels are associated with mortality in geriatric patients with sepsis.

Keywords: Geriatrics; neutrophil lymphocyte ratio; sepsis

PENDAHULUAN

Setiap tahun, sekitar 750.000 pasien di Amerika Serikat mengalami sepsis berat. Lebih dari 60% pasien dengan sepsis ini berusia 65 tahun. Insiden sepsis di antara individu berusia >85 tahun adalah 26,2 kasus/1000 populasi, yang >100 kali lebih besar daripada insiden yang tercatat di antara individu berusia 5-14 tahun.¹ Data dari studi terkait identifikasi pasien sepsis di RS Ibnu Sina Makassar menemukan angka kejadian sepsis di RS tersebut cukup tinggi, dan mayoritas (30%) pasien yang dirawat dengan sepsis berusia 58-67 tahun.² Studi yang menilai mortalitas jangka panjang pasien lanjut usia dengan sepsis menemukan angka kematian sebesar 55%, dengan angka kematian pada satu tahun pertama adalah 31% dan pada tahun ke-2 43%.³ Realitas ini memerlukan tingkat kesadaran yang lebih tinggi tentang kompleksitas yang terkait dengan perawatan pasien lanjut usia dengan sepsis.

Sepsis adalah bentuk disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons host yang tidak teratur terhadap infeksi yang sebagian dapat dikaitkan dengan disfungsi imun. Meskipun sepsis dapat terjadi pada pasien dari segala usia, individu lanjut usia menunjukkan peningkatan kerentanan dan mortalitas. Hal ini sebagian disebabkan oleh imunosenesensi, penurunan fungsi sistem imun normal yang terkait dengan penuaan fisiologis yang memengaruhi hampir semua jenis sel dalam sistem imun bawaan dan adaptif. Pada pasien lanjut usia dengan sepsis, perubahan pada sel imun seperti makrofag, sel dendritik, neutrofil, monosit, sel natural killer, limfosit T, dan limfosit B, sebagian besar

bertanggung jawab atas prognosis yang buruk dan peningkatan mortalitas.⁴

Beberapa faktor risiko sepsis pada populasi lansia meliputi adanya penyakit penyerta, malnutrisi, paparan terhadap instrumentasi dan prosedur invasif, dan *imunosenescence*. Contohnya, dibandingkan dengan pasien yang lebih muda, pasien berusia >75 tahun yang terdaftar dalam studi terkait sepsis baru-baru ini memiliki tingkat komorbiditas yang lebih tinggi, dan pasien berusia >65 tahun yang terdaftar dalam penelitian sepsis lainnya dua kali lebih mungkin memiliki setidaknya 1 kondisi medis penyerta, dibandingkan dengan pasien yang lebih muda dengan sepsis.^{5,6} Penatalaksanaan kondisi tersebut sering kali memerlukan instrumentasi (misalnya, pemasangan kateter urin, trakeotomi, dan kateter vena sentral) yang membahayakan barier alami imunitas bawaan dan menciptakan portal masuk untuk infeksi. Selain itu, hingga sepertiga pasien berusia >80 tahun tinggal di fasilitas perawatan jangka panjang di mana flora bakteri menunjukkan tingkat resistensi yang lebih tinggi daripada yang terlihat di masyarakat.⁷

Diagnosis sepsis pada pasien geriatri bisa sangat sulit karena pasien geriatri dengan sepsis sering kali menunjukkan gejala yang tidak khas dan tidak spesifik. Contoh yang paling umum adalah adanya perubahan status mental, yang merupakan penanda infeksi yang tidak spesifik pada pasien yang lebih tua dan tidak selalu menunjukkan infeksi sistem saraf seperti pada orang dewasa yang lebih muda. Pada pasien lanjut usia sering kali ditemukan keluhan tidak khas seperti malaise, takipnea, kehilangan nafsu makan, dehidrasi, kelemahan, pusing, jatuh, dan inkontinensia⁸. Adanya demam sebagai salah satu penanda infeksi tidak dapat diterapkan pada populasi geriatri, karena suhu tubuh dasar yang lebih rendah pada orang dewasa yang lebih tua, dipengaruhi oleh produksi sitokin yang menurun, sensitivitas reseptor hipotalamus yang menurun, dan gangguan adaptasi termoregulasi perifer.⁹ Penggunaan obat-obatan, seperti obat antiinflamasi nonsteroid, kortikosteroid, penghambat reseptor beta, antihistamin, dan ranitidin, semakin melemahkan respons inflamasi dan semakin menyulitkan penilaian tanda inflamasi pada pasien geriatri dengan sepsis.¹⁰ Banyaknya komorbiditas yang menyertai dan peningkatan insiden delirium pada populasi pasien ini juga menyebabkan sulit untuk memperoleh riwayat penyakit saat ini secara menyeluruh yang biasanya akan membantu dalam diagnosis awal infeksi.¹¹

NLR, rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah perifer, dapat dijadikan biomarker untuk diagnosis bakteremia dan sepsis. NLR menggambarkan kondisi dua sistem imun yakni respons imun bawaan, yang tercermin melalui kadar neutrofil, dan imunitas adaptif yang diperantarai oleh limfosit.^{12,13} NLR dapat menjadi biomarker prognosis yang bermanfaat bagi pasien dengan sepsis dan nilai NLR yang lebih tinggi dapat mengindikasikan prognosis yang tidak baik pada pasien tersebut.¹⁴ Studi yang melibatkan 130 pasien dengan syok septik, menemukan bahwa peningkatan nilai NLR dalam 5 hari pertama perawatan berhubungan dengan tingginya angka kematian.¹⁵ Untuk itu, penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan nilai NLR pada pasien geriatri yang dirawat di unit

perawatan intensif dengan luaran pasien apakah meninggal atau hidup. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk menggunakan nilai NLR sebagai bahan evaluasi kondisi pasien dan derajat pemberatan sepsis.

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan *cohort* pada pasien geriatri yang didiagnosis sepsis dan dirawat di unit perawatan intensif dengan menilai NLR. Data diperoleh dari rekam medis pasien geriatri yang didiagnosis sepsis di unit perawatan intensif dengan jumlah sampel 40 pasien. Penelitian dilakukan di RS Ibnu Sina Makassar bulan Juli- Agustus 2023. Kriteria inklusi: Semua pasien geriatri usia > 60 tahun yang didiagnosis sepsis. Kriteria eksklusi: Pasien yang menderita AIDS, keganasan, syok kardiogenik, luka bakar, dan cedera akibat kecelakaan, pankreatitis akut, pasien yang dilakukan operasi besar dan pasien yang mendapat terapi sitostatika, glukokortikoid, atau terapi imunosupresanlain sebelum masuk rumah sakit.

Pengukuran NLR dilakukan saat pertama kali terdiagnosis sepsis di unit perawatan intensif. Diagnosa sepsis ditentukan berdasarkan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) yang tercantum pada data rekam medis pasien. Kondisi pasien dievaluasi dan ditelusuri untuk mengetahui luaran pasien yakni meninggal atau hidup. Kemudian data dianalisa menggunakan SPSS 26.0 dengan uji *Mann Whitney U test*.

HASIL

Hasil penelitian pada tabel 1 menunjukkan karakteristik sampel dengan umur pasien rata-rata 66,15 tahun, persentase jenis kelamin laki-laki 52,5% (21 pasien), perempuan 47,5 % (19 pasien) dan GDS rata-rata 164,25 mg/dl.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Umur (tahun)^a	66,15 (57 - 87)
Jenis Kelamin^b	
Laki-laki	21 (52,5%)
Perempuan	19 (47,5%)
GDS (mg/dl) ^a	164,25 (44 - 605)

^adinyatakan dalam rerata (nilai minimum – maksimum) karena data yang diperoleh tidak berdistribusi normal

^bdinyatakan dalam frekuensi (%)

Hubungan NLR terhadap luaran pasien geriatri dengan sepsis terlihat pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Hubungan NLR terhadap Luaran Pasien Geriatri dengan Sepsis

Luaran	Kadar NLR*	nilai <i>p</i>
Hidup	7,62 (0,88 - 14,38)	0,000
Meninggal	25,27 (13,84 - 40,15)	

*Dinyatakan dalam mean (nilai minimum – nilai maksimum) karena data yang diperoleh tidak berdistribusi normal.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pasien geriatri dengan sepsis yang meninggal memiliki nilai NLR lebih tinggi dibandingkan yang hidup (25,27 (13,84 - 40,15); 7,14 (0,88 - 14,38)) yang secara statistik berbeda signifikan ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Kelompok geriatri sangat rentan terhadap sepsis karena adanya penyakit penyerta, gangguan fungsi imun, sarkopenia, malnutrisi, dan polifarmasi. *Imunosenescence* dan *inflammaging* memainkan peran penting dalam membuat individu yang lebih tua lebih rentan terhadap sepsis.¹⁶ *Imunosenescence* melibatkan penurunan bertahap dalam sistem kekebalan tubuh, terutama fungsi sel T. Involusi timus terjadi seiring bertambahnya usia orang dewasa yang tidak hanya menyebabkan penurunan massa timus, tetapi juga penurunan produksi sel T naif. Faktor-faktor ini menurunkan jumlah sel T yang menyebabkan penurunan aktivasi interleukin-2 (IL-2), sekresi, dan efek proliferasi untuk mengaktifkan limfosit. Dengan aktivasi limfosit yang kurang efektif, sistem imun menjadi sulit untuk membasmi invasi patogen.¹¹ *Inflammaging* ditandai dengan peradangan tingkat rendah yang terus-menerus. *Imunosenescence* dan *inflammaging* saling terkait, membentuk siklus yang meningkatkan kerentanan kelompok lanjut usia terhadap berbagai penyakit termasuk sepsis.^{11,10}

Sepsis merupakan interaksi kompleks dari respons inflamasi dan antiinflamasi, serta gangguan hemostasis dan trombosis. Cedera seluler primer dapat terjadi secara langsung akibat infeksi, tetapi lebih sering terjadi ketika stimulus mikroba toksik (misalnya, lipopolisakarida, atau peptidoglikan) memicu respons inflamasi host yang merugikan. Berbagai mediator inflamasi kemudian dihasilkan, seperti TNF- α , IL-1, dan sitokin serta kemokin yang mengaktifkan leukosit, meningkatkan adhesi endotelium vaskular-leukosit, dan menyebabkan kerusakan endotel. Kerusakan endotel ini

menyebabkan ekspresi faktor jaringan dan aktivasi kaskade pembekuan yang bergantung pada faktor jaringan dengan pembentukan trombin berikutnya, sehingga mikroagregat fibrin, trombosit, neutrofil, dan sel darah merah mengganggu aliran darah kapiler, sehingga mengurangi pengiriman oksigen dan nutrisi, dan pada akhirnya berkaitan dengan disfungsi berbagai organ.¹⁷

Penelitian ini menemukan bahwa nilai NLR berhubungan dengan luaran pasien geriatri dengan sepsis dimana kadar NLR pada pasien geriatri dengan sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan yang hidup. Hasil penelitian ini sejalan dengan sebuah studi metanalisis yang menunjukkan bahwa NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan sepsis dan NLR lebih tinggi pada pasien yang tidak selamat dibandingkan pada pasien yang selamat dari sepsis.¹⁴ Studi lain yang juga mengevaluasi nilai prognostik NLR terhadap pasien geriatri dengan sepsis yang memiliki komorbid diabetes melitus menemukan kelompok pasien yang hidup memiliki NLR jauh lebih rendah daripada mereka yang berada dalam kelompok meninggal. Pasien dengan NLR tinggi merespons pengobatan dengan lebih buruk dan sulit untuk menurunkan denyut jantung dan laju pernapasan, serta meningkatkan MAP selama pengobatan untuk mempertahankan tanda-tanda vital dasar.¹⁸ Studi retrospektif yang juga menilai peran NLR sebagai biomarker pada sepsis yang diinduksi ulkus kaki diabetik menemukan bahwa NLR penting untuk deteksi dini sepsis yang disebabkan oleh ulkus kaki diabetik dan merupakan penanda prediktif independen dari prognosisnya.¹⁹ Perbedaan NLR antara kelompok meninggal dan kelompok bertahan hidup terutama disebabkan oleh kadar neutrofil yang lebih tinggi dan kadar limfosit yang lebih rendah pada kelompok meninggal.¹⁸

Pada sepsis terjadi inflamasi sistemik yang memicu peningkatan jumlah neutrofil, yang seringkali disertai limfositopenia sehingga menyebabkan meningkatnya nilai NLR.²⁰ Mekanisme yang mendasari terjadinya limfositopenia pada sepsis meliputi terjadi marginasi dan redistribusi limfosit dalam sistem limfatik dan apoptosis yang meningkat.¹² Dalam darah pasien syok septik, apoptosis limfosit meningkat dengan cepat - yang menyebabkan limfositopenia yang parah dan terus-menerus yang terkait dengan hasil yang buruk.²⁰ Pada beberapa kondisi tertentu yang menyertai sepsis seperti cachexia atau imunosupresi seringkali ditemukan ketidaksesuaian antara jumlah neutrofil yang meningkat dan tingkat keparahan infeksi. Oleh karena itu, NLR merupakan prediktor yang lebih komprehensif dan andal daripada jumlah neutrofil saja. NLR mencerminkan hubungan dinamis antara respons imun seluler intrinsik (neutrofil) dan adaptif (limfosit) pada penyakit dan berbagai kondisi patologis.¹⁹ NLR dikaitkan dengan risiko tinggi terjadinya sepsis, dengan sensitivitas lebih dari 80%.²⁰

KESIMPULAN

Kadar *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pasien geriatri dengan sepsis. Penelitian selanjutnya yang mengkombinasikan biomarker metabolik dengan penanda inflamasi penting untuk dilakukan agar dapat menjadi landasan baru dalam diagnosis dini maupun penetapan prognosis pasien geriatri dengan sepsis.

Konflik Kepentingan

-

Sumber Dana

-

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan pada Pimpinan RSP Ibnu Sina YW UMI yang telah memfasilitasi selama melakukan penelitian serta petugas ICU RSP Ibnu Sina yang membantu dalam proses pengambilan data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ramoni D, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Sepsis in elderly patients: the role of neutrophils in pathophysiology and therapy. *Intern Emerg Med* 2024;19:1-17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03515-1>
2. Qarinah M, Mangarengi Y, Mulyadi FE, Wiriansya EP, Abdi DA. Identifikasi Pasien Sepsis Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Indones J Heal*. 2024;3(2):94-100. doi:10.33368/inajoh.v3i2.82
3. Remelli F, Fogagnolo A, Zurlo A, et al. Prognostic factors in older patients admitted in ICU with diagnosis of abdominal sepsis (sepsis-3 criteria). *JGG* 2020;68:152-8. DOI: <https://doi.org/10.36150/2499-6564-391>
4. He W, Xiao K, Fang M, Xie L. Immune cell number, phenotype, and function in the elderly with sepsis. *Aging Dis*. 2021;12(1):277-296. doi:10.14336/AD.2020.0627
5. Carbone F, Liberale L, Preda A, et al. Septic cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting. *Cells* 2022;11:2833. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11182833>
6. Preau S, Vodovar D, Jung B et al. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2021;11:104.
7. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):133-147. doi:10.1016/S0025-7125(05)70308-4
8. Girard TD, Ely EW. Bacteremia and Sepsis in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):633-647. doi:10.1016/j.cger.2007.05.003
9. Shimazui T, Nakada T-A, Walley KR, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care*. 2020;17:1-9.
10. Ibarz M, Haas LEM, Ceccato A, Artigas A. The critically ill older patient with sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1). doi:10.1186/s13613-023-01233-7

11. Clifford KM, Dy-Boarman EA, Haase KK, Maxvill K (Hesch), Pass S, Alvarez CA. Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):231-241. doi:10.1586/14787210.2016.1135052.Challenges
12. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, et al. Septic-associated encephalopathy: a comprehensive review. *Neurotherapeutics* 2020;17:392-403. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00862-1>
13. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7). doi:10.3390/ijms23073636
14. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):641-647. doi:10.1016/j.ajem.2019.10.023
15. Iba T, Umemura Y, Wada H, et al. Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Arch Med Res* 2021;52:788-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.07.003>
16. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;31:1-8. doi:10.1016/j.arr.2016.08.006
17. Lee HY, Lee J, Jung YS, et al. Preexisting clinical frailty is associated with worse clinical outcomes in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2022;50:780-90.
18. Jin S, Yin J Bin, Li W, Zang LL. Effect of neutrophil to lymphocyte ratio on prognosis of elderly patients with severe sepsis combined with diabetes mellitus. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):1-8. doi:10.1186/s12877-024-04757-0
19. Sun B, Chen Y, Man Y, Fu Y, Lin J, Chen Z. Clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognostic nutritional index on prediction of occurrence and development of diabetic foot-induced sepsis. *Front Public Heal.* 2023;11(October):1-8. doi:10.3389/fpubh.2023.1181880
20. Martins EC, Da Fe Silveira L, Viegas K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):63-70. doi:10.5935/0103-507X.20190010