

HUBUNGAN KADAR DAN HITUNG JENIS LEUKOSIT PADA ANGKA MORTALITAS NEONATUS DAN BAYI AKIBAT SEPSIS DI KABUPATEN MALANG

Eva Chandra Fitriani, Yeni Amalia, Diah Andriana
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Email: evvachandra@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Sepsis menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada neonatus dan bayi dengan angka kematian mencapai 50-70% di Indonesia. Diagnosa sepsis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan kultur darah didapatkan adanya bakteri dan pemeriksaan laboratorium darah lengkap. Prediktor kematian akibat sepsis pada neonatus dan bayi dengan parameter darah lengkap belum banyak dilakukan penelitian.

Metode: Penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross sectional* menggunakan rekam medis pasien neonatus dan bayi yang terdiagnosa sepsis di Kabupaten Malang periode Januari 2017 sampai Desember 2018. Data terdiri dari parameter laboratorium darah lengkap seperti leukosit, eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit dan monosit. Penelitian ini dianalisa menggunakan *Chi square* dengan hasil signifikan jika $p < 0,05$.

Hasil: Pasien sepsis lebih banyak terjadi pada pasien laki-laki dan angka mortalitas lebih banyak pada neonatus. Ditemukan hubungan signifikan kadar leukosit pada neonatus dan kadar neutrofil pada bayi terhadap angka mortalitas.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan pada variabel leukosit pada neonatus dan variabel neutrofil pada bayi terhadap angka mortalitas.

Kata Kunci: sepsis, leukosit, hitung jenis, mortalitas.

CORRELATION LEVEL AND DIFFERENTIAL COUNT LEUKOCYTE OF NEONATUS AND INFANT SEPSIS RELATED MORTALITY RATE AT MALANG REGENCY

Eva Chandra Fitriani, Yeni Amalia, Diah Andriana
Medical Faculty Of Malang Islamic University
Email: evvachandra@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is one of the main cause of morbidity and mortality in neonates and infants with mortality rate around 50-70% in Indonesia. A diagnosis of sepsis can be examined through bacteria found in blood cultures and a complete blood laboratory examination. Predictions of death due to sepsis in neonates and infants with complete blood parameters have not been much doing in research.

Method: This was descriptive analytic research with cross sectional design using medical records of neonatal and infant patients with sepsis diagnosis in Malang Regency from January 2017 to December 2018. The data consist of complete blood count laboratory parameters such as leukocytes, eosinophils, basophils, neutrophils, lymphocytes and monocytes. This study was analyzed using Chi-square with significant results if $p < 0.05$.

Result: Sepsis patients are more commonly found in male patients and mortality rates are higher for neonates. A significant correlation found between leukocyte level in neonates and neutrophil level in infants and mortality rates.

Conclusion: There is a significant correlation between leukocyte variable in neonates and neutrophils variable in infants with mortality rates.

Keywords: Sepsis, leukocytes, differential count, mortality

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan reaksi yang berlebihan dari respon imun yang di pengaruhi oleh adanya bakteri di dalam tubuh dan dapat menimbulkan beberapa gejala klinis. Berbagai mikroorganisme dapat menyebabkan infeksi yaitu bakteri, virus, jamur dan protozoa¹. Insiden sepsis meningkat 40 tahun terakhir di negara berkembang maupun negara maju. Menurut data World Health Organization (WHO) terjadi 5 juta kematian pada sepsis neonatus setiap tahunnya dengan angka mortalitas 34 per 1000 kelahiran². Di Indonesia angka mortalitas pada sepsis masih tinggi dengan presentase 50-70%³. Pada laporan Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur pada tahun 2017 angka mortalitas pada bayi sebesar 22,1 dalam 1000 kelahiran hidup⁴.

Diagnosa dini sepsis dan tatalaksana yang tepat pada sepsis dapat menurunkan angka mortalitas pada pasien sepsis. Namun manifestasi klinis pada sepsis neonatal umumnya tidak spesifik dan bervariasi. Manifestasi klinis pada neonatus yaitu suhu tubuh tidak stabil, abnormalitas heart rate, abnormalitas respiration rate, letargi, dan tekanan darah <2 SD⁵. Sedangkan manifestasi klinis pada bayi yaitu tampak sakit, tidak mau minum, abnormalitas suhu tubuh, letargi, dan takikardi⁶. Pemeriksaan kultur darah menjadi gold standar tetapi membutuhkan waktu yang cukup lama 3-5 hari.

Pada pasien sepsis dapat terjadi leukositosis maupun leukopenia, leukositosis terjadi sebagai penanda adanya infeksi, inflamasi, trauma, stress fisik maupun mental. Sedangkan leukopenia dapat terjadi karena kebutuhan terhadap leukosit meningkat, penurunan produksi sumsum tulang, infeksi virus, dan penurunan produksi limfoid⁷. Pada keadaan awal sepsis terjadi peningkatan jumlah neutrofil dan selanjutnya terjadi peningkatan limfosit, keadaan sepsis yang terus menerus akan menyebabkan terjadinya apoptosis dari limfosit sehingga terjadi limfositopenia⁸. Penurunan eosinofil menjadi salah satu penanda untuk diagnosa sepsis yang disebabkan infeksi sepsis⁹. Dan terjadi peningkatan jumlah monosit karena monosit akan berinteraksi dengan endotoksin yang berasal dari bakteri¹⁰. Berdasarkan penelitian jumlah dkk 2007, gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium digunakan sebagai prediktor mortalitas pada kasus sepsis¹¹. Berdasarkan latar belakang diatas maka perlu dilakukan penelitian tentang hubungan kadar leukosit dan hitung jenis pada angka mortalitas neonatus dan bayi sepsis di kabupaten malang.

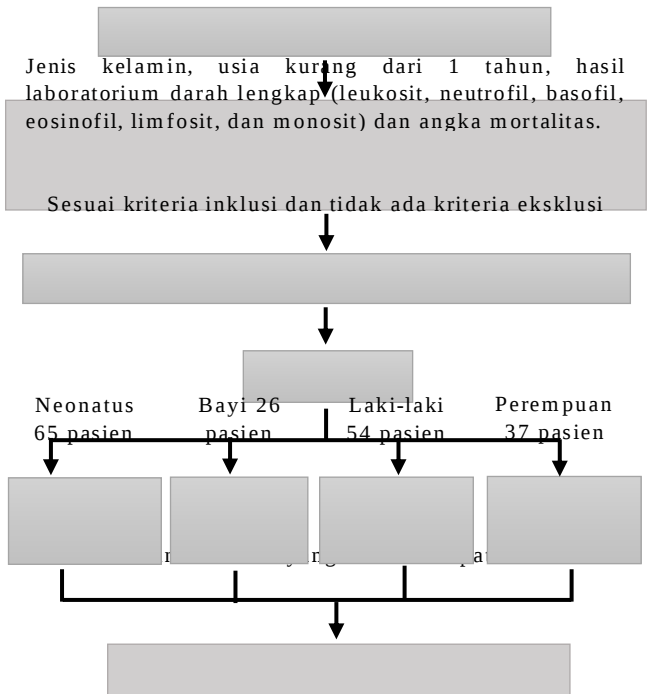
METODE

Metode pengumpulan data pada penelitian ini yaitu menggunakan metode *cross sectional* menggunakan rekam medis pada pasien yang

terdiagnosa sepsis pada tahun 2017 sampai tahun 2018 di Kabupaten Malang. Pengambilan data dimulai pada Januari 2019 hingga April 2019.

Sampel

Sampel yang diambil adalah data rekam medis pada bulan januari 2017 sampai bulan desember 2018 di RSUD Kanjuruhan Keparipat Kabupaten Malang. Pengambilan sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Pengambilan data rekam medis



Teknik Analisa Data

Data yang diperoleh dikumpulkan kemudian hasil laboratorium dikategorikan dan usia dikelompokkan menjadi ≤ 28 hari dan >28 hari, selanjutnya dilakukan analisa data menggunakan *chi square*. Analisa data pada penelitian ini menggunakan perangkat *software statistic* SPSS dan Microsoft excel.

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini data yang digunakan adalah data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang didapatkan sebanyak 91 pasien. Pasien sepsis akan dibedakan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok usia ≤ 28 hari sebanyak 65 pasien dan kelompok usia >28 hari sebanyak 26 pasien. Data karakteristik sampel pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 karakteristik sampel

No.	Keterangan	Neonatus		Bayi	
		Hidup	Meninggal	Hidup	Meninggal
1.	Usia				
	1-7 hari	38	13		
	8-14 hari	2	2		
	15-21 hari	2	2		
	22-28 hari	5	1		
	1-2 bulan			5	0
	3-4 bulan			4	0
	5-6 bulan			2	1
	7-8 bulan			3	0
	9-10 bulan			0	0
	11-12 bulan			10	1
2.	Jenis Kelamin				
	Laki-laki	30	9	14	1
	Perempuan	17	9	10	1
3.	Diagnosa				
	BBLR	27	11		
	TTNB	1	0		
	Pneumonia	0	2	5	1
	Prematur	3	0		
	Asfiksia	9	3		
	ARDS	7	2		
	Febris			12	1
	Dyspnea			4	0
	Kejang demam			3	0

Keterangan: menunjukkan data pada penelitian ini memiliki karakteristik yaitu usia, jenis kelamin dan diagnosa. BBLR : Berat Badan Lahir Rendah, TTNB : Transient Tachypneu of the Newborn, ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome

Hasil analisa data hubungan parameter laboratoris pada pasien neonatus dan bayi sepsis dengan *chi square* didapatkan hubungan signifikan variabel leukosit pada neonatus dengan P value 0,000 dan variabel neutrofil pada bayi dengan nilai P value 0,027 terhadap angka mortalitas dapat dilihat pada tabel 2 dan tabel 3.

Tabel 2. Hasil Analisa Hubungan Parameter Laboratoris Pada Darah (Leukosit Dan Hitung Jenis) Terhadap Angka Mortalitas Pada Pasien Sepsis Berusia ≤ 28 Hari

No.	Variabel (n=65)		Mortalitas		Total	P value
			Hidup	Meninggal		
1.	Leukosit	Menurun	2	1	3	0.000
		Normal	45	9	54	
		Meningkat	0	8	8	
2.	Eosinofil	Menurun	20	10	30	0.594
		Normal	19	5	24	
		Meningkat	8	3	11	
3.	Basofil	Normal	13	5	18	0.992

4.	Neutrofil	Meningkat	34	13	47	0.458
		Menurun	2	2	4	
		Normal	35	11	46	
5.	Limfosit	Meningkat	10	5	15	0.196
		Menurun	9	7	16	
		Normal	36	11	47	
6.	Monosit	Meningkat	2	0	2	0.113
		Normal	21	12	33	
		Meningkat	26	6	32	

Keterangan : Nilai rujukan normal leukosit berdasarkan usia 1 hari : 9400-34000, 2-6 hari : 5000-21000, 1-4 minggu : 5000-19500.

Tabel 3. Hasil Analisa Hubungan Parameter Laboratoris Pada Darah (Leukosit Dan Hitung Jenis) Terhadap Angka Mortalitas Pada Pasien Sepsis Berusia >28 Hari

No.	Variabel (n=26)	Mortalitas		Total	P value
		Hidup	Meninggal		
1.	Leukosit	Menurun	1	0	0.395
		Normal	11	0	
		Meningkat	12	2	
2.	Eosinofil	Menurun	19	2	0.473
		Normal	5	0	
3.	Basofil	Normal	18	2	0.420
		Meningkat	6	0	
4.	Neutrofil	Normal	18	0	0.027
		Meningkat	6	2	
5.	Limfosit	Menurun	4	0	0.530
		Normal	20	2	
6.	Monosit	Normal	16	2	0.326
		Meningkat	8	0	

Keterangan : Nilai normal kadar leukosit usia 1-23 bulan : 6000-17500, eosinofil : 1-5%, basofil : 0-1%, neutrofil : 17-60%, limfosit : 20-70%, monosit : 1-11%.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang terdiagnosa sepsis lebih banyak berjenis kelamin laki-laki, sesuai penelitian sebelumnya di Nepal bahwa bayi laki-laki lebih rentan terjadi sepsis daripada bayi perempuan¹². Faktor resiko sepsis neonatus pada laki-laki empat kali lebih besar daripada perempuan dan

kemungkinan terkait oleh sex-linked terhadap kerentanan host, kromosom x memiliki gen yang mempengaruhi fungsi kelenjar timus dan sintesis imunoglobulin sedangkan pada laki-laki hanya memiliki satu kromosom x sehingga pasien neonatus laki-laki lebih rentan terhadap infeksi daripada perempuan¹³. Jumlah pasien meninggal lebih banyak pada bayi berusia 1-7 hari dan penyebab tersering pasien meninggal adalah BBLR. Neonatus dengan BBLR lebih rentan terhadap penyakit dikarenakan

fungsi organ dan imunitas belum sempurna¹⁴. Berdasarkan penelitian sebelumnya jumlah kematian bayi usia ≤ 28 hari lebih banyak dibandingkan dengan bayi usia >28 hari yang terdiagnosa sepsis¹⁵.

Pada penelitian ini pasien sepsis akan dibedakan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok usia ≤ 28 hari dan kelompok usia >28 hari – 1 tahun dan selanjutnya akan dibedakan antara pasien hidup dan pasien meninggal. Pada penelitian ini didapatkan pasien terbanyak berusia ≤ 28 hari dengan jumlah 65 pasien. Hal ini dikarenakan faktor resiko sepsis pada pasien yang berusia ≤ 28 hari terdiri dari faktor maternal yaitu ketuban pecah dini, ketuban mekoneal, primigravida, kehamilan usia muda preeklamsia, infeksi saluran kemih dan demam pada ibu. Dan terdapat juga faktor fetal yaitu berat lahir rendah, prematuritas, sistem imun yang belum matang, dan apgar score pada menit pertama <7 , sehingga pada neonatus yang sistem imunnya belum matang akan meningkatkan resiko prognosa yang buruk¹⁶. Namun, pada penelitian lain didapatkan pada usia 1-12 bulan memiliki proporsi mortalitas lebih banyak dibandingkan kelompok usia lain¹⁷.

Hubungan Antara Parameter Laboratoris Pada Darah (Leukosit) Terhadap Angka Mortalitas Pada Pasien Sepsis Bayi

Pada pasien usia ≤ 28 hari yang hidup maupun yang meninggal mayoritas memiliki jumlah leukosit normal sebanyak 54 pasien. Berdasarkan hasil analisa data secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara kadar leukosit dan angka mortalitas pada pasien sepsis berusia ≤ 28 hari. Berdasarkan penelitian Yasa, 2014 menyatakan jumlah leukosit total normal terutama 48 jam pertama dan berdasarkan penelitian Naglaa F., et al, 2012 menyatakan pada saat terjadi sepsis kadar leukosit dapat meningkat dan menurun. Dan pada penelitian sebelumnya didapatkan kadar leukosit normal pada pasien sepsis neonatus 85 orang (82,5%), leukositosis sebanyak 14 orang (13,6%) dan leukopenia 4 orang (3,9%)¹³. Peningkatan jumlah sel darah putih menjadi gejala umum ketika terjadi sepsis kemudian terjadi penurunan sel darah putih di akibatkan oleh adanya penekanan sumsum tulang dengan prognosis pasien yang buruk¹⁸.

Pada pasien usia >28 hari yang hidup maupun meninggal paling banyak memiliki kadar leukosit meningkat sebanyak 14 pasien. Hasil analisa data diperoleh bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar leukosit dan angka mortalitas pada pasien sepsis usia >28 hari. Berdasarkan penelitian sebelumnya terjadi peningkatan kadar leukosit pada bayi usia 1 tahun $>17500/\mu\text{l}$ sesuai dengan perubahan sistemik akibat terjadinya inflamasi sehingga akan meningkatkan jumlah sel darah putih pada perifer¹⁹. Sesuai pada penelitian sebelumnya

tidak didapatkan hubungan bermakna antara kadar leukosit dengan angka mortalitas²⁰.

Hubungan Antara Parameter Laboratoris Pada Darah (Hitung Jenis) Terhadap Angka Mortalitas Pada Pasien Sepsis Bayi

Hasil analisa data hubungan antara parameter laboratoris pada darah (hitung jenis) pada pasien berusia ≤ 28 hari dengan angka mortalitas didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara hitung jenis (eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit dan monosit) dengan angka mortalitas pada pasien sepsis usia ≤ 28 hari. Sedangkan analisa data hubungan parameter laboratoris darah (hitung jenis) dengan angka mortalitas pada pasien usia >28 hari, tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara hitung jenis (eosinofil, basofil, limfosit dan monosit) dengan angka mortalitas dan didapatkan hubungan yang signifikan antara neutrofil dengan angka mortalitas pada pasien sepsis usia >28 hari. Pada keadaan infeksi bakteri terjadi eosinopenia karena eosinofil terlibat pada jaringan yang terinfeksi, peningkatan basofil, peningkatan neutrofil, penurunan limfosit dan peningkatan jumlah hitung jenis monosit. Pelepasan granulosit matur dari sumsum tulang mengalami peningkatan sekitar 50 kali pada infeksi akut. Pelepasan interleukin 1, *tumor necrosis factor* dan sitokin inflamasi lainnya akan merangsang sel stroma sumsum tulang dan sel T sehingga produksi *colony-stimulating factors* (CSFs) meningkat. Akibatnya terjadi peningkatan proliferasi dan diferensiasi progenitor granulosit dan selanjutnya akan terjadi peningkatan produksi neutrofil²¹. Pada neonatus mekanisme sistem imun innate terhadap bakteri diperankan oleh neutrofil atau leukosit polimorfonuklear, tiga aspek fungsi dari leukosit polimorfonuklear adalah neutropenia, penurunan deformitas dan keterlambatan apoptosis²². Respon neonatus terhadap adanya infeksi tidak efektif, neutrofil atau sel polimorfonuklear pada neonatus tidak mampu meninggalkan pembuluh darah untuk menembus jaringan dikarenakan kurangnya perlekatan ke lapisan endotel pembuluh darah. Sel polimorfonuklear di jaringan tidak dapat berpisah sebagai respon faktor kemotaksis dan kurang mampu berdeformasi sehingga tidak dapat bergerak bebas melalui matriks ekstraseluler jaringan dan mencapai tempat infeksi. Akibatnya, terjadi penurunan cadangan neutrofil karena berkurangnya respon pada sumsum tulang, terutama pada bayi prematur²³. Pada penelitian sebelumnya didapatkan paling banyak kadar neutrofil pada pasien sepsis neonatus normal sebanyak 45 pasien, selanjutnya sebanyak 42 pasien mengalami penurunan jumlah neutrofil dan sebanyak 16 pasien memiliki jumlah neutrofil yang meningkat. Neonatus lebih rentan terhadap infeksi disebabkan karena

menurunnya jumlah dan menurunnya fungsi neutrofil sehingga akan menyebabkan keadaan *imunocompromised*. Keadaan neutropenia pada sepsis neonatus menyebabkan prognosis yang buruk²⁴.

Respon fisiologis pada sistem imunitas saat terjadi inflamasi sistemik adalah keadaan neutrofilia²⁵. Pada penelitian sebelumnya menyatakan keadaan neutrofilia umumnya diikuti keadaan limfositopenia dan sebagai prediktor keadaan bakteremia. Keadaan neutrofilia dan limfositopenia akan meningkatkan rasio absolut antara neutrofil dan limfosit sehingga semakin meningkatnya rasio neutrofil dan limfosit maka semakin besar resiko morbiditas dan mortalitas pasien sepsis dengan ditandai kerusakan dan kegagalan fungsi organ²⁶. Limfositopenia terjadi karena dalam keadaan sepsis terjadi migrasi sel limfosit kedalam sistem limfatik dan apoptosis limfosit yang sangat cepat dan terus menerus²⁷. Proses apoptosis limfosit akan menyebabkan terjadinya imunosupresi sistem imunitas adaptif sehingga mudah terserang infeksi nosokomial dan juga bakteri oportunistik yang mengakibatkan reaksi inflamasi sistemik lebih lanjut²⁸.

Pada penelitian sebelumnya analisa hubungan antara eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, monosit dengan angka mortalitas didapatkan p value >0,05 yang menginformasikan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara hitung jenis (eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, monosit) dengan angka mortalitas²⁹.

Pada penelitian ini menggunakan rekam medis, data rekam medis yang diambil adalah pemeriksaan laboratorium awal pasien terdiagnosa sepsis dan mengambil *outcome* pasien (bertahan hidup atau meninggal). Pada penelitian ini tidak dilakukan pendataan pada pemeriksaan selanjutnya, pemberian tatalaksana, perawatan, dan pemeriksaan khusus lainnya jika dilakukan. Sehingga pada penelitian ini kurang menggambarkan outcome pasien setelah pemeriksaan laboratorium awal.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara parameter laboratoris leukosit terhadap angka mortalitas pada pasien sepsis pada pasien yang berusia ≤ 28 hari
2. Terdapat hubungan yang signifikan antara parameter laboratoris neutrofil terhadap angka mortalitas pada pasien sepsis pada pasien yang berusia > 28 hari – 1 tahun

SARAN

1. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat mengambil dan menggunakan sampel yang lebih representatif

2. Mendapatkan dan menggunakan hasil laboratorium pada awal diagnosa dan pemeriksaan serial
3. Diharapkan rekam medis yang berada di pelayanan kesehatan di Malang berisi data yang lebih lengkap

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orang tua Mahasiswa (IOM) dan fakultas Kedokteran UNISMA yang telah membantu secara financial penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hermawan AG. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. VI. Setiati S, editor. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 692-699 p.
2. Oyong N, Anggraini D, Karina K. Pola Resistensi Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum di Instalasi Perawatan Neonatus RSUD Arifin Achmad Riau. Sari Pediatr [Internet]. 2016;17(6):435. Available from: <https://saripediatri.org/index.php/sari-pediatri/article/view/87>
3. Runtunuwu AL, Manoppo JIC, Rampengan TH, Rampengan NH, Kosim S. Efektivitas Pemeriksaan Prokalsitonin Sebagai Petanda Dini Sepsis pada Anak. 2008;9(5):319–22.
4. Dinas Kesehatan Propinsi JawaTimur. Profil Kesehatan Propinsi Jawa Timur 2017. Nucleic Acids Res. 2017;34(11):e77–e77.
5. Arnita Ricky Saunders, Suarca IK. Diagnosis Dan Tatalaksana. Maj Farm. 2007;7(1):64.
6. T. Wongso, Dewi LS ZL. Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. J Indones [Internet]. 2015;21(3):261–5. Available from: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
7. Atmadja AS, Kusuma R, Dinata F. Pemeriksaan Laboratorium untuk Membedakan Infeksi Bakteri dan Infeksi Virus. 2016;43(6):457–61.
8. Hasyim D, Samodro R, Sasongko H, Leksana E. Jurnal Anestesiologi Indonesia. J anestesi. 2012;5(2):22–33.
9. Kusnugroho D, Pardede B, Siahaan D. Eosinopenia sebagai Penanda Diagnosis Sepsis. 2014;41(10):741–4.

10. Rifky M, Noor E, Hendriyono FX, Yunanto A, General U, Banjarmasin H. Immature To Total Neutrophil Ratio (I / T Ratio) on Normal and Sepsis Risk Neonatus Factor At Ulin General Hospital Banjarmasin. Berk Kedokt. 2017;13(2):167–72.
11. Sabeeh Jumah D, Kadhun Hassan ad, Mea A. Predictors of Mortality Outcome in Neonatal Sepsis. Med J Basrah Univ. 2007;25(1):11–8.
12. Yadav NS, Sharma S, Chaudhary DK, Panthi P, Pokhrel P, Shrestha A, et al. Bacteriological profile of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates admitted at Kanti Children's Hospital, Kathmandu, Nepal. BMC Res Notes [Internet]. 2018;11(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3394-6>
13. Wulansari dian alifia kurnia, Suryanto. Hubungan I/T ratio dengan jumlah leukosit pada pasien sepsis neonatus Dian. 2003;1:10–3.
14. Septa W, Darmawan M, Ilmu D, Anak K. Faktor Risiko Bayi Berat Badan Lahir Rendah di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Tahun 2010. Jkki [Internet]. 2011;3(8):45–51. Available from: <https://media.neliti.com/media/publications/103598-ID-faktor-risiko-bayi-berat-badan-lahir-ren.pdf>
15. Djajakusli S, Harianto A, Etika R, TU M. Profil Kematian Neonatus di RSUD dr. Soetomo. Sari Pediatr. 2017;18(6):474.
16. Sulistijono E, RVC BI, K SL, K AK. Faktor Risiko Sepsis Awitan Dini pada Neonatus. Kedokt Brawijaya Vol 27 No 4. 2013;27(4):232–5.
17. Saraswati DD, Pudjiadi AH, Djer MM, Supriyatno B, Syarif DR, Kurniati N. Faktor risiko yang berperan pada mortalitas sepsis. Sari Pediatr. 2014;15(5):281–8.
18. Rukmana RW. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien sepsis di intensive care unit (icu) rsud dr. moewardi surakarta tahun 2016–2017. Skripsi. 2018;
19. Pairunan JN, Ari L. Runtunuwu, Praevilia M. Salendu. Hubungan pemeriksaan hitung darah lengkap pada anak dengan sepsis. e-CliniC. 2016;4(1).
20. Vivianni A, Farhanah N. Faktor – Faktor Prediktor Mortalitas Sepsis Dan Syok. 2016;5(4):504–17.
21. Nurizzati, Maani H, Husni. Gambaran Hematologic Scoring System pada Tersangka Sepsis Neonatorum. J Kesehat Andalas. 2018;7(Supplement 3):1–5.
22. Wilar R, Welly S, Masloman N, Tatura S. Perbandingan Profil Hematologi dan Trombopoietin sebagai Petanda Sepsis Neonatorum Awitan Dini. Sari Pediatr. 2017;18(6):481.
23. Darmawan I. Update On Sepsis. 1st ed. Jakarta: Farmedia; 2008. 25–43 p.
24. Ilahi sigit wahyu, Suryanto. Hubungan I/T ratio dengan jumlah neutrofil pada pasien sepsis neonatus. 2017;05:2–4.
25. Wyllie DH, Bowler ICJW, Peto TEA. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. J Clin Pathol. 2004;57(9):950–5.
26. Darwis I, Geriatri D, Ilmu D, Dalam P, Kedokteran F, Universitas K, et al. Hubungan Neutrophil Lymphocyte Ratio dengan Outcome Sepsis pada Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Lampung The Relationship of Neutrophil Lymphocyte Ratio with Sepsis Outcomes in Geriatric Patients. 2019;3(1):147–53.
27. Haloho AB, Irwanto FH, Theodorus, Gusnaintin R. Uji Diagnostik Rasio Neutrofil-Limfosit dibanding dengan Procalcitonin sebagai Biomarker Infeksi Bakteri Pasien Sepsis Diagnostic Test Using Neutrophil-Lymphocyte Ratio Compared with Procalcitonin As A Biomarker of Bacterial Infection in Sepsis Patient. 2017;121–31.
28. Nugroho A, Suwarman, Nawawi AM. Hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit dan Skor Sequential Organ Failure Assesment pada Pasien yang Dirawat di Ruang Intensive Care Unit. J Anestesi Perioper. 2014;1(3):189–96.
29. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz-Ojeda D, Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. Crit Care. 2014;18(1):407.