

Pemeriksaan Laboratorium Sebagai Indikator Sepsis Neonatorum

Putu Karis Ayu Kirana¹, Tri Umiana Soleha², Bayu Anggileo Pramesona³, Evi Kurniawaty⁴¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung³Bagian Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung⁴Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Korespondensi: Putu Karis Ayu Kirana, alamat Bukit Kencana Estate 3 Blok TH/23 Jl. Pangeran
Antasari, Bandar Lampung, HP 0821-4177-1222, e-mail karis.ayu@gmail.com

Received : 24 October 2024 Accepted : 28 November 2024 Published : 20 December 2024

Abstrak: Sepsis neonatorum adalah penyakit yang sangat kompleks dimana kelainan klinis penyakit sistemik disebabkan oleh bakteremia pada bayi berusia 28 hari atau kurang. Penegakkan diagnosis sepsis neonatorum masih sulit ditegakkan dan kita membutuhkan pemeriksaan laboratorium atau biomarker untuk diagnosis sepsis neonatorum yang cepat dan akurat. Baku emas dalam pengujian laboratorium untuk mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri penyebab sepsis adalah kultur darah, namun hasil dari pemeriksaan ini baru dapat diketahui setelah beberapa hari sehingga diperlukan metode pemeriksaan penunjang yang lebih cepat untuk membantu diagnosis serta digunakan sebagai alat skrining diagnosis dan predictor kematian sepsis pada bayi baru lahir. Pemeriksaan darah lengkap dan beberapa biomarker lainnya merupakan pemeriksaan sederhana yang umumnya tersedia di hampir semua fasilitas perawatan kesehatan, sehingga diagnosis sepsis neonatorum dapat segera ditegakkan dan tatalaksana dapat segera diberikan.

Kata kunci: Sepsis neonatorum, Kultur darah, Biomarker sepsis neonatorum

Abstract : Neonatal sepsis is a highly complex disease in which clinical abnormalities of systemic disease are caused by bacteremia in infants aged 28 days or less. The diagnosis of neonatal sepsis is still difficult to establish and we need laboratory tests or biomarkers for rapid and accurate diagnosis of neonatal sepsis. The gold standard in laboratory testing to detect and identify the bacteria that cause sepsis is blood culture, however the results of this examination can only be known after a few days, so a faster supporting examination method is needed to assist diagnosis and be used as a diagnosis screening tool and predictor of sepsis mortality in newborns. Complete blood tests and several other biomarkers are simple tests that are generally available in almost all health care facilities, so that the diagnosis of neonatal sepsis can be established immediately and management can be given immediately.

Key words: Neonatorum sepsis, Blood Culture, Neonatorum Sepsis Biomarker

DOI : <https://doi.org/10.23960/jka.v11i2.pp47-53>

Pendahuluan

Sepsis neonatorum merupakan masalah kesehatan utama pada neonatus

karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Keadaan ini sering dijumpai pada unit perawatan intensif anak. Definisi sepsis neonatorum adalah sindrom

klinis yang mencakup gangguan sistemik akibat bakteremia pada bayi dalam 28 hari pertama kehidupannya.¹ IDAi (2016) menyatakan sepsis neonatorum merujuk pada infeksi yang mempengaruhi aliran darah sistemik pada bayi yang berusia kurang dari 28 hari. Kondisi ini merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir, terutama di negara dengan pendapatan rendah dan menengah.² Sepsis neonatorum terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu sepsis awitan dini (yang terjadi dalam waktu kurang dari 72 jam setelah kelahiran) dan sepsis awitan lanjut (yang terjadi setelah setelah 72 jam).^{1,2}

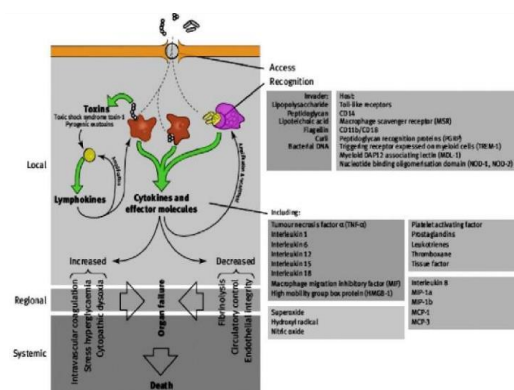
Menurut WHO, pada tahun 2018 tercatat antara 1,3 hingga 3,9 juta kasus sepsis pada bayi baru lahir di seluruh dunia dengan sekitar 400.000 hingga 700.000 bayi baru lahir meninggal akibat sepsis pada tahun yang sama. Tiga perempat dari kematian tersebut terjadi di Kawasan Asia Tenggara dan Afrika. WHO juga melaporkan angka kejadian sepsis neonatorum dari tahun 1979-2019 yaitu sekitar 2.824 kejadian per 100.000 kelahiran.³

Penyebab utama sepsis pada bayi baru lahir adalah infeksi bakteri, namun infeksi virus juga perlu diperhatikan karena enterovirus dapat menyebabkan sepsis atau meningitis neonatal.⁴ Meskipun kejadian sepsis tidak menunjukkan penurunan yang signifikan dari tahun ke tahun, angka kematian bayi baru lahir akibat sepsis telah mengalami penurunan drastis. Hal ini disebabkan oleh kemajuan dalam teknologi medism, penemuan antibiotic baru serta pemeriksaan suportif yang lebih cepat dan terjangkau.⁵ Mendiagnosis sepsis pada bayi baru lahir sulit karena gejala dan tanda-tandanya tidak spesifik dan bisa menyerupai kondisi lain yang disebabkan oleh faktor non-infeksi.⁶ Pembuktian adanya infeksi melalui kultur darah seringkali tidak memadai dan memerlukan waktu yang lama. Keterlambatan dalam pemberian pengobatan dapat memperburuk kondisi penyakit dan meningkatkan risiko

kematian. Sebaliknya, penanganan yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan penggunaan antibiotic, perpanjangan durasi rawat inap serta meningkatnya kejadian infeksi nosocomial.^{7,8} Apabila pola kuman dan resistensinya tidak diketahui, akan sulit untuk memilih antibiotic lini pertama pada pasien yang diduga mengalami sepsis hingga hasil kultur keluar. Oleh karena itu, setiap unit perawatan neonatal perlu memiliki data pola kuman dan resistensinya sendiri.^{9,10}

Isi

Sepsis terjadi akibat respon imun yang dipicu oleh infeksi. Meskipun bakteri adalah penyebab infeksi yang paling umum, infeksi juga dapat disebabkan oleh jamur, virus atau parasit. Respon imun terhadap infeksi bakteri dapat mengakibatkan disfungsi organ atau sepsis yang berpotensi berkembang menjadi syok sepsis dengan tingkat kematian yang cukup tinggi.^{1,2} Selain dipengaruhi oleh faktor genetik, patofisiologi sepsis terutama berkaitan dengan kurangnya respons kekebalan pada bayi, Sepsis terkadi akibat kombinasi integritas penghalan yang lemah, baik secara fisik maupun imunologis serta masuknya patogen langsung ke dalam aliran darah seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.¹¹



Gambar 1. Patofisiologi Sepsis Neonatorum¹¹

Kejadian sepsis yang masih tinggi angka kesakitan dan kematian di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) adalah sepsis neonatorum.¹² Sepsis Neonatorum merupakan kondisi darurat karena keterlambatan dalam diagnosis dan pengobatan dapat berakibat fatal, sementara diagnosis sepsis neonatorum sulit ditegakkan akibat gejala klinis yang tidak spesifik. Diagnosis dini dan pengobatan yang tepat dapat menurunkan tingkat kematian dan kesakitan pada pasien sehingga pemeriksaan penunjang sangat diperlukan. Pemeriksaan kultur darah merupakan metode baku emas untuk diagnosis definitive sepsis pada bayi baru lahir, namun pemeriksaan ini memerlukan waktu 3-5 hari dan sering kali menghasilkan hasil negatif. Oleh karena itu, dibutuhkan tes laboratorium yang lebih cepat untuk mendiagnosis sepsis pada bayi baru lahir.¹³

Pemeriksaan laboratorium pada sepsis neonatorum:

Biomarker Hematologi ^{11,12,14,15,16}

1. *White Blood Cell* (WBC)/ Neutrofil
Jumlah total neutrophil lebih sensitive dibandingkan jumlah total leukosit dalam diagnosis sepsis neonatorum. Apabila jumlah leukosit lebih dari 15.000/mm³ atau kurang dari 5.000/mm³ dan rasio TI >0,2 dikombinasikan dengan tes lain seperti CRP positif (>5 mg/L), LED >15 mm/jam dan hepatoglobin positif, tes lateks juga dapat digunakan sebagai skrining sepsis. Sepsis dianggap positif jika dua atau lebih dari lima kriteria terpenuhi.
2. Laju Endap Darah (LED)
Kadar LED mencerminkan komposisi plasma serta rasio antara eritrosit dan plasma. Sel darah merah cenderung mengendap lebih cepat pada individu yang menderita penyakit peradangan seperti infeksi, kanker atau penyakit autoimun.

3. Indeks Trombosit
Sepsis neonatorum sering menyebabkan trombositopenia dan perubahan indeks trombosit. Indeks trombosit yang penting meliputi *Mean Platelet Volume* (MPV), *Platelet Distribution Width* (PDW) dan *Plateletcrit* (PCT) berhubungan dengan dengan morfologi dan kinetika proliferasi trombosit.

4. *Neutrofil Limfosit Rasio* (NLR)
Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) merupakan indikator yang sangat sensitif untuk gejala peradangan akut, subakut dan kronis yang terkait dengan penyakit infeksi, penyakit tidak menular serta kondisi dengan berbagai penyebab. Rumus NLR adalah sebagai berikut:

$$\text{NLR (sel/}\mu\text{l)} = \frac{\text{Jumlah Neutrofil Absolut (ANC)}}{\text{Jumlah Limfosit Absolut (ALC)}}$$

5. *Absolut Neutrophil Count* (ANC)

ANC (sel/ μ l) = neutrofil batang + neutrofil segmen (%) $\times$ jumlah leukosit

Tingkat normal ANC biasanya berada antara 2.500 hingga 7.000 neutrofil/ μ l. Neutrofilia adalah kondisi dimana jumlah neutrophil meningkat selama leukositosis dengan jumlah neutrofil absolut sekitar 7.700 neutrofil/ μ l (11.000 sel/ μ l $\times$ 70%). Sebaliknya, penurunan jumlah neutrofil di bawah normal yang disebut neutropenia terjadi ketika neutrofil tidak berfungsi dengan baik dan sering kali ditandai dengan infeksi berulang akibat defisiensi kekebalan. Jumlah neutrofil dalam darah biasanya diukur menggunakan jumlah absolut neutrofil atau yang dikenal juga sebagai *Absolute Neutrophil Count* (ANC).

6. *Immature to Total neutrophil ratio* (I/T ratio)
Rasio I/T adalah salah satu parameter dalam tes darah lengkap yang dapat membantu mendiagnosis sepsis pada

bayi. Perhitungan rasio I/T dilakukan dengan membagi jumlah neutrofil yang belum matang dengan total jumlah semua bentuk neutrofil. Neutrofil imatur mencakup bentuk batang, metamielosit dan mielosit sedangkan total jumlah neutrofil mencakup seluruh bentuk neutrofil, baik yang imatur maupun yang tersegmentasi. Peningkatan rasio I/T secara tidak langsung menunjukkan adanya pergeseran distribusi jumlah leukosit ke kiri.

$$I/T\text{ratio} = (\text{stab} + \text{metamielosit} + \text{mielosit}) / (\text{segmen} + \text{stab} + \text{metamielosit} + \text{mielosit})$$

7. Kultur darah

Kultur darah sebagai standar emas untuk diagnosis sepsis neonatus. Namun, kultur darah memiliki kekurangan yaitu waktu penyelesaian yang lama (TAT) dan sensitivitas yang sangat rendah yang berkontribusi pada terapi antibiotik yang tidak tepat.

Biomarker Inflamasi^{16,17,18,19,20}

1. C-Reactive Protein (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein fase akut yang produksinya dipicu oleh sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-6, IL-1, dan faktor nekrosis tumor α (TNF α). Reseptor utama CRP adalah fosfokolin, salah satu komponen utama membran bakteri. Setelah mengikat dengan reseptor, CRP mengaktifkan kaskade komplemen yang mendukung fagositosis dan ekspresi mediator proinflamasi.

2. Procalcitonin (PCT)¹¹

Procalcitonin (PCT) dianggap biomarker inflamasi kenaikan awal hingga menengah. Sintesis didorong oleh sitokin yang sama yang merangsang produksi CRP, seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α , meskipun PCT juga dapat dirangsang secara langsung oleh lipopolisakarida bakteri.

3. Serum amiloid A (SAA)

Sintesis protein fase akut serum amiloid A (SAA) diatur oleh sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF dan terjadi terutama di hati, tetapi juga terjadi pada sel otot polos, makrofag, adiposit, dan sel endotel. Efek SAA terutama anti-inflamasi. Ini mengurangi produksi prostaglandin E2 dan respirasi oksidatif neutrofil, menangkal efek pirogenik dari sejumlah sitokin, menghambat aktivasi trombosit, mengontrol produksi antibodi secara negatif, dan menginduksi sekresi kolagenase oleh fibroblas.

4. Proadrenomedullin (MR-proADM)

MR-proADM dapat digunakan untuk diagnosis dini dan memprediksi kematian jangka panjang pasien dengan sepsis dan syok septik. MR-proADM dapat membantu sebagai biomarker prognostik untuk stratifikasi risiko kematian dalam kasus sepsis dan syok septik dengan tingkat kerusakan organ yang berbeda.

5. Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) akan dilepaskan dalam waktu 2 jam setelah timbulnya bakteremia, memuncak sekitar 6 jam, dan menurun selama 24 jam berikutnya. IL-6 dapat dideteksi dalam darah neonatus 1-2 hari sebelum presentasi klinis sepsis yang terbukti kultur.

6. Interleukin-8 (IL-8)

Karakteristik kinetik IL-8 sangat mirip dengan IL-6 dan IL-8 meningkat pada bayi baru lahir terlepas dari adanya infeksi. Oleh karena itu memiliki keterbatasan yang sama, terutama untuk diagnosis *Early Onset Sepsis* (EOS).

7. Tumor Necrosis Factor (TNF)

Sitokin pro-inflamasi yang kuat dengan peran utama dalam memulai kaskade

aktivasi sitokin lain dan faktor pertumbuhan dalam respons inflamasi merupakan fungsi dari TNF dan merangsang produksi IL-6 dan dihambat oleh IL-6 itu sendiri. Tingkat TNF meningkat segera setelah terpapar agen infeksi, memiliki waktu puncak sekitar 1 jam, dan menghilang dalam 3 jam.

Biologi Molekuler^{21,22,23,24,25,26,27}

1. Next Generation Sequencing (NGS)
Metode ini untuk mengurutkan RNA dan DNA dengan lebih cepat dan biaya lebih murah yang disebut Next Generation Sequencing (NGS). NGS ini dipakai untuk menggambarkan metode pengurutan DNA yang sangat tinggi sehingga jutaan fragmen dapat diurutkan. Platform dari NGS menggunakan teknologi berbeda untuk melakukan pengurutan, kemudian dilengkapi dengan analisis bioinformatika, fragmen-fragmen ini disatukan dengan memetakan pembacaan individu ke genom acuan. Kegunaan klinis NGS antara lain meliputi genetika klinis, onkologi, dan mikrobiologi.
2. Next Generation Sequencing (NGS) Generasi III
Perkembangan biologi molekul begitu cepat. Teknologi NGS telah mengubah penelitian genom secara dramatis. Next Generation Sequencing (NGS) saat ini sudah sampai generasi ketiga. Ketersediaan beragam teknologi NGS Generasi kedua dan ketiga memungkinkan penentuan urutan genom bakteri dengan cepat. Namun, masih banyak tantangan dalam menentukan identifikasi teknologi NGS yang paling cocok dan menghasilkan genom lengkap dengan banyak kromosom.

Ringkasan

Angka mortalitas sepsis neonatorum telah menurun di beberapa bagian dunia, secara global, tapi ini terus menjadi masalah yang signifikan. Pemeriksaan laboratorium untuk identifikasi dan diagnosis sepsis neonatal terus dikembangkan, dengan teknik laboratorium baru yang masih diuji. Pemantauan dan manajemen faktor risiko sangat penting dalam pencegahan dan pengendalian infeksi pada populasi yang rentan ini. Penegakan diagnosis dan perawatan termasuk pemberian antibiotik yang cepat dan perawatan suportif dalam pengaturan rumah sakit yang sesuai. Kewaspadaan yang berkelanjutan akan menjadi kunci dalam diagnosis dan manajemen sepsis neonatorum.

Simpulan

Standar emas untuk diagnosis sepsis neonatal adalah kultur darah, memiliki beberapa keterbatasan, terutama sensitivitas yang sangat rendah dan TAT yang panjang, yang menghalangi penggunaan rutinnya sebagai satu-satunya penanda sepsis neonatal dalam praktik klinis. Untuk mengatasi masalah ini, dalam tiga puluh tahun terakhir, beberapa upaya untuk menemukan pemeriksaan laboratorium yang lebih dapat diandalkan telah dilakukan. Biomarker hematologi dan biomarker inflamasi dapat dijadikan pilihan sebagai skrining diagnosis sepsis neonatorum dan banyak biomarker inflamasi yang dapat dijadikan dalam penegakan diagnosis. Kemampuan klinis untuk membedakan antara bayi baru lahir yang terinfeksi dan tidak terinfeksi tetap menjadi tantangan, dan antibiotik sering dimulai pada bayi yang sakit dan terutama bayi prematur. Oleh karena itu, dalam diagnosis sepsis neonatorum dengan mempertimbangkan aspek klinis neonatus, usia kehamilannya, faktor risiko ibu, dan waktu pengambilan sampel.

Daftar Pustaka

1. Rukmono P. 2017. Neonatologi Praktis. Bandar Lampung: Aura Publishing.
2. IDAI. 2016. Konsensus diagnosis dan Tatalaksan Sepsis pada Anak. Jakarta; Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
3. Lashkri C. 2019. Diagnosis and Treatment of Sepsis in Newborns. [Online] [Diakses 20 Mei 2023] Tersedia di: <https://www.news-medical.net/health/Diagnosis-and-Treatment-of-Sepsis-in-Newborns.aspx>
4. Sulistijono E, Ida B, Lintang. 2013. Faktor Risiko Sepsis Awitan Dini pada Neonatus. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 27(4): 232-5.
5. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem?. J Perinatol 2004; 24:382-88.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348:138-50.
7. Jumah DS, Hassan MK. Predictors of mortality outcome in neonatal sepsis. The Med J Bashrah University 2007; 25:11-8.
8. Rohsiswatmo R. Kontroversi diagnosis sepsis neonatus. Dalam: Hegar B, Trihono PP, Ifran EB, penyunting. Update in neonatal Infections. Jakarta. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005. h.32-43.
9. Fowlie PW, Schmidt B. Diagnostic test for bacterial infection from birth to 90 days-asystematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 78:F92-8.
10. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. (2013) 98(6):236–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986538/>. doi: 10.1136/archdischild-2013-304340.
11. Berka I, Korček P, Stranák ZC. Reactive Protein, Interleukin 6, and Procalcitonin in Diagnosis of Late-Onset Bloodstream Infection in Very Preterm Infants. J. Pediatr. Infect. Dis. Soc. 2021, 10, 1004–1008. [CrossRef]
12. Bhat YR. Platelet indices in neonatal sepsis: A review. World J Clin Infect Dis 2017; 7(1): 6-10 [DOI: [10.5495/wjcid.v7.i1.6](https://doi.org/10.5495/wjcid.v7.i1.6)]
13. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. 2022. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. International Journal of Molecular sciences, 23(7): 2626. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
14. Buendgens L, Yagmur E, Ginsberg A, Weiskirchen R, Wirtz T, Jhaisha SA, Eisert A, Luedde T, Trautwein C, Tacke F, et al. Midregional Proadrenomedullin (MRproADM) Serum Levels in Critically Ill Patients Are Associated with Short-Term and Overall Mortality during a Two-Year Follow-Up. Mediat. Inflamm. 2020;2020:7184803. doi: 10.1155/2020/7184803. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. Clin. Chem. 2003, 49, 60–68. [CrossRef] [PubMed]
16. Dillenseger L, Langlet C, Iacobelli S, Lavaux T, Ratomponirina C, Labenne M, Astruc D, Severa F, Gouyon JB, Kuhn P. Early Inflammatory Markers for the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Neonates: The Nosodiag Study. Front. Pediatr. 2018, 13, 346. [CrossRef]
17. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, García-De La Torre A, De La Torre-

- Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016;54:163–168. doi: 10.1515/cclm-2015-0243. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Haag E, Gregoriano C, Molitor A, Kloter M, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Does mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) improve the sequential organ failure assessment-score (SOFA score) for mortality-prediction in patients with acute infections? Results of a prospective observational study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2021;59:1165–1176. doi: 10.1515/cclm-2020-1566. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Jouza M, Bohosova J, Stanikova A, Pecl J, Slaby O, Jabandziev P. Micro RNA as an Early Biomarker of Neonatal Sepsis. *Front. Pediatr.* 2022, 10, 854324. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
 20. Kemenkes 2011. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
 21. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998, 352, 1271–1277. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
 22. Levy SE, Boone BE. Next-Generation sequencing strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* (2019) 9(7):a025791. doi: 10.1101/cshperspect.a025791
 23. Nazarudin M, Maulida R, Haitami M. 2019. Pengaruh Getaran *Centrifuge* terhadap Hasil Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED). *Jurnal Labora Medika.* 3 (1): 10-14.
 24. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for Late-Onset Neonatal Sepsis: Cytokines and Beyond. *Clin. Perinatol.* 2010, 37, 599–610. [\[CrossRef\]](#)
 25. Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare.* 2018;6:110. doi: 10.3390/healthcare6030110. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Patologi Klinik artikel, Pemeriksaan I/T Ratio.
 27. Rosenthal et.al. 2016. Association between absolute neutrophil count and variation at TCIRG1: The NHLBI Exome Sequencing project. *Genetic epidemiology.* 40 (6):470-74. <https://doi.org/10.1002/gepi.21976>
 28. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990, 75, 40–47. [\[CrossRef\]](#)