

Hubungan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Luaran Pasien *Ventilator Associated Pneumoniae* (VAP) di Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Cabang Sepanjang

Istna Faradisa¹, Mohammad Subkhan², Nabil Salim Ambar³, Sri Widyaningsih⁴

1) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, Indonesia

2) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, Indonesia

3) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, Indonesia

4) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang : *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP) merupakan pneumonia nosokomial dengan tingkat mortalitas tinggi. Kejadian mortalitas yang tinggi pada VAP dapat diminimalisir apabila proses inflamasi parenkim paru dapat diketahui dengan lebih cepat dan mudah. Salah satu biomarker proses inflamasi VAP adalah NLR. Beberapa penelitian menunjukkan NLR merupakan indikator yang sensitive untuk berbagai kondisi infeksi dan inflamasi. Namun, belum banyak penelitian yang relevan terkait NLR sebagai biomarker VAP secara khusus. **Tujuan :** Mengetahui hubungan NLR dengan luaran pasien VAP di Rumah Sakit Siti Khodijah Sepanjang. **Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik consecutive sampling dari tahun 2022-2024, didapatkan 14 sampel rekam medis pasien VAP. Uji statistika penelitian ini menggunakan uji korelasi Spearman rho. **Hasil :** Usia sampel pada penelitian ini sebagian besar berasal dari kelompok usia 60-69 tahun (50,0%). Terdapat kesamaan jumlah data dari sampel berjenis kelamin laki-laki dan perempuan. Nilai NLR sampel hampir seluruhnya tinggi, yaitu sebanyak 13 sampel (92,9%). Distribusi luaran sampel VAP didominasi sampel meninggal yaitu sebesar 8 sampel (57,1%). Tidak terdapat hubungan signifikan secara statistik antara NLR dengan luaran pasien VAP pada penelitian ini ($p=0,264$, CI 95% (-0,270 – 0,735)). Namun nilai koefisien korelasi penelitian ini menunjukkan arah positif atau searah ($r=0,320$). **Kesimpulan :** Tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara NLR dengan luaran pasien VAP di Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Sepanjang.

Kata Kunci : NLR, VAP, Luaran pasien VAP, Pasien VAP Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Sepanjang

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan peradangan akut pada parenkim paru (pada alveoli) yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme seperti bakteri, virus, parasit dan jamur (Kemenkes RI, 2022). Pasien yang dirawat dirumah sakit rentan terpapar infeksi nosokomial, salah satunya adalah VAP. VAP merupakan salah satu pneumonia nosokomial dengan angka mortalitas sebesar 50% di intensive care unit (ICU) (Zhang and Shou, 2021).

VAP memiliki presentase mortalitas yang tinggi yaitu sekitar 19,4% hingga 53% (Ding et al., 2017; Feng et al., 2019). mikroorganisme penyebab VAP terbanyak adalah

Pseudomonas aeruginosa sebanyak 7,5% - 72,5% (Velásquez-Garcia et al., 2022). Proses inflamasi parenkim paru dan inflamasi sistemik pada pneumonia dapat diketahui dari hasil pengukuran biomarker inflamasi terkait infeksi pneumonia yaitu, *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *C-Reactive protein* (CRP) dan prokalsitonin. NLR merupakan rasio dari hasil hitung absolut neutrofil dan limfosit. NLR merupakan marker inflamasi yang secara signifikan berhubungan dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi. NLR dapat menjadi salah satu biomarker inflamasi pada pneumonia yang lebih murah, mudah dan cepat untuk mengetahui prognosis pasien pneumonia (Feng et al., 2019).

Pasien pneumonia laki-laki yang berasal dari kelompok usia 51-60 tahun diperoleh rerata NLR tinggi (10,067) berhubungan dengan rerata rawat inap lama (Julianti, 2023). NLR sebagai prediktor luaran terhadap pasien pneumonia CAP dengan total 3340 pasien yang dianalisis menunjukkan hasil luaran yang buruk. Hasil luaran buruk pada pasien yang dimaksud adalah masuk ke unit perawatan intensif atau kemunduran risiko sedang hingga redah menjadi risiko tinggi hingga kematian dalam 30 hari perawatan dengan prevalensi berkisar antara 5,8% hingga 44,8% (Kuikel et al., 2022) di RSUD raden mattaher di jambi tahun 2019-2022 menunjukkan pasien pneumonia yang dirawat di ICU meninggal sebanyak 78,4% dari 41 sampel diketahui memiliki rerata NLR tinggi pada jam ke 72 dan ke 144 (Wahyuni and Novin, 2023) faktor risiko mortalitas pada pasien VAP dengan NLR sebagai salah satu indikatornya menunjukkan hasil peningkatan level NLR ($p=0,038$) dan tingginya *blood urea nitrogen* (BUN) mempengaruhi peningkatan rerata mortalitas pasien VAP dalam 30 hari (Feng et al., 2019).

NLR pada CAP dengan nilai *Cutoff* lebih dari 10 dapat memprediksi rerata mortalitas lebih baik dibandingkan menggunakan nilai CRP, hitung jenis neutrofil, hitung jenis leukosit, nilai limfosit, nilai *Pneumonia Severity Index* (PSI), *PSI class*, prokalsitonin, dan skala CURB-65 (*confusion, Respiratory rate, Blood preassure, usia 65 tahun keatas*) (Kuikel et al., 2022). Peneliti merasa perlu melakukan penelitian terkait hubungan NLR dengan luaran pasien VAP di Rumah Sakit Siti Khodijah Sepanjang untuk mengetahui apakah terdapat hubungan nilai NLR dengan luaran pasien VAP sehingga NLR dapat dijadikan *biomarker* dalam memprediksi luaran pasien VAP.

METODE

Penelitian ini dirancang menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini adalah data rekam medis pasien terdiagnosis VAP. Kriteria inklusi sampel adalah ; usia >18 tahun, pasien terkonfirmasi Pneumonia dengan pemeriksaan kultur dahak ditemukan salah satu mikroorganisme penyebab VAP setelah >48 jam menggunakan ventilator, Terdapat hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap dan hitung jenis limfosit, Pasien rawat inap di Rumah Sakit Siti Khodijah Sepanjang yang terinfeksi salah satu bakteri penyebab pneumonia ventilator saat menggunakan ventilator. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik consecutive sampling, didapatkan 14 sampel dari tahun 2022-2024. Untuk

menganalisis hubungan dua variabel dengan skala data ordinal, peneliti menggunakan teknik analisis bivariat dengan uji korelasi *Spearman rho*. Batas kemaknaan Apabila nilai $P \geq \alpha$ (0, 05) artinya H_0 diterima. Jika nilai $P < \alpha$ (0, 05) maka H_0 ditolak.

HASIL

Karakteristik Sampel : Usia dan Jenis Kelamin

Tabel 1. Frekuensi Usia Sampel

Usia	Frekuensi	Presentase
30-39 tahun	1	7,1%
40-49 tahun	1	7,1%
50-59 tahun	3	21,4%
60-69 tahun	7	50,0%
70-79 tahun	2	14,3%
Total	14	100%

Dari tabel 1. , terdapat total 14 (100%) sampel penelitian dengan rentang usia 30-79 tahun. rentang usia 60-69 memiliki frekuensi terbanyak yaitu sebesar 7 (50,0%) sampel, kemudian rentang usia 50-59 sebanyak 3 (21,4%) sampel, rentang usia 70-79 sebanyak 2 (14,3%) sampel, rentang usia 30-39 sebanyak 1 (7,1%) sampel dan rentang usa 40-49 sebanyak 1 (7,1%) sampel. informasi jawaban dari penelitian yang telah dilakukan.

Tabel 2. Frekuensi Jenis Kelamin Sampel

Jenis Kelamin	Frekuensi	Presentase
Laki-Laki	7	50%
Perempuan	7	50%
Total	14	100%

Pada tabel 2. , terdapat 14 sampel dengan frekuensi jenis kelamin laki-laki sebanyak 7 (50%) dan frekuensi jenis kelamin perempuan sebanyak 7 (50%). Dapat disimpulkan bahwa frekuensi sampel laki-laki dan perempuan memiliki jumlah yang sama.

Analisis Univariat Variabel Bebas dan Variabel Terikat

Tabel 3. Analisis Univariat NLR

Jenis Kelamin	Frekuensi	Presentase
Tinggi	13	92,9%
Normal	1	7,1%
Rendah	0	0%
Total	14	100%

Terdapat 14 sampel (100 %) dengan nilai NLR sebagai variabel independen. Pada tabel 3. dari 14 sampel (100%), frekuensi nilai NLR tinggi sebanyak 13 (92,9%) sampel, frekuensi nilai NLR normal sebanyak 1 (7,1%) sampel dan frekuensi nilai NLR rendah sebanyak 0 (0%) sampel. Dapat disimpulkan bahwa frekuensi nilai NLR terbanyak dari sampel adalah nilai NLR tinggi.

Tabel 4. Analisis Univariat Luaran Pasien VAP

Luaran	Frekuensi	Presentase
Meninggal	8	57,1%
Hidup	6	42,9%
Total	14	100%

Dari Tabel 4. , Terdapat 14 sampel (100%) dengan luaran sampel VAP sebagai variabel dependen. Pada tabel 5.4 dari 14 sampel (100%), frekuensi luaran pasien meninggal sebanyak 8 (57,1%) sampel, frekuensi luaran pasien hidup sebanyak 6 (42,9%) sampel. Dapat disimpulkan bahwa frekuensi luaran sampel VAP yang meninggal lebih banyak dari luaran sampel VAP yang hidup.

Analisis Bivariat Variabel Bebas dan variabel terikat menggunakan uji korelasi Spearman rho

Tabel 5. Analisis Bivariat NLR dan Luaran Pasien VAP

Variabel Independen	Variabel Dependen	P-Value	95% CI	Koefisien Korelasi
NLR	Luaran Sampel VAP	$P = 0,264$	-0,270 – 0,735	$r = 0,320$

Pada tabel 5, hasil uji korelasi *Spearman rho* didapatkan nilai koefisien korelasi 0,320 yang bermakna kekuatan hubungan antar variabel sedang dengan arah hubungan positif. *P-value* hasil uji korelasi sebesar 0,264 dengan interval kepercayaan 95%. Taraf signifikansi pada penelitian ini adalah 0,05, oleh karena itu H_0 diterima dan H_a ditolak. Kesimpulan uji korelasi adalah tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara NLR dengan luaran pasien VAP.

DISKUSI

Karakteristik Sampel

Sampel penelitian ini berjumlah 14 dari 24 populasi. Sampel diambil berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dari populasi rekam medis pasien VAP tahun 2022-2024 di Rumah Sakit Siti Khodijah. Usia sampel penelitian ini berasal dari rentang usia 30-79 tahun. Rentang usia 60-69 memiliki frekuensi terbanyak yaitu sebesar 7 (50,0%) sampel, kemudian rentang usia 50-59 sebanyak 3 (21,4%) sampel, rentang usia 70-79 sebanyak 2 (14,3%) sampel, rentang usia 30-39 sebanyak 1 (7,1%) sampel dan rentang usia 40-49 sebanyak 1 (7,1%) sampel. Hasil penelitian (Riatsa A, R and K, 2018) menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara usia dan VAP dengan nilai ($p=0,019$). usia > 60 tahun merupakan salah satu faktor risiko VAP (Dingriatsa et al., 2017). Pasien dengan usia > 60 tahun dapat mengalami penurunan fungsi fisiologis pada sistem respirasi, yaitu atrofi otot-otot pernafasan, penurunan elastisitas jaringan paru, penurunan refleks batuk dan menurunnya fungsi sistem imunitas tubuh (Wu et al., 2019). Selain itu, pasien usia >60 tahun sebagian besar mempunyai penyakit kronis seperti diabetes, gangguan sistem pernafasan, penyakit pembuluh darah koroner, stroke dan gagal ginjal (But et al., 2017; Chang, Dong and

Zhou, 2017; Jimenez-Trujillo et al., 2017; Wu et al., 2019). Penyakit kronis pada pasien lanjut usia biasanya lebih dari satu sehingga secara bersamaan dapat menekan sistem kekebalan tubuh. Dampak dari supresi sistem kekebalan tubuh adalah kerentanan terhadap gangguan fungsi jantung, hati, ginjal dan paru-paru sehingga pasien lebih mudah terinfeksi mikroorganisme penyebab inflamasi (Wu et al., 2019).

Penelitian Chang, et al., (2017) menunjukkan presentase kejadian VAP pada laki-laki lebih besar daripada perempuan, pada laki-laki 56,1% dan pada perempuan 43,9%. Prevalensi kejadian VAP pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan dapat dipengaruhi oleh kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol. Pada perempuan, kejadian VAP lebih rendah daripada laki-laki hal ini dapat berhubungan dengan respon estrogen terhadap perkembangan, diferensiasi dan fungsi sel imun terutama neutrofil (Khan and Ansar Ahmed, 2016; Cui et al., 2018; Li et al., 2024). Namun, Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan jumlah sampel laki-laki dan perempuan. Jumlah sampel laki-laki 7 (50%) dan perempuan 7 (50%) sehingga pada penelitian tidak dapat menggambarkan jenis kelamin sebagai faktor risiko kejadian VAP.

Hubungan NLR dengan Luaran Pasien VAP

Analisis variabel pada penelitian ini menggunakan uji bivariat dan uji univariat. Uji univariat digunakan untuk mencari frekuensi dari variasi variabel dan karakteristik variabel yang diteliti. Untuk mencari apakah ada hubungan antara NLR sebagai variabel bebas dengan luaran pasien VAP sebagai variabel terikat, digunakan uji bivariat. Penelitian ini menggunakan hipotesis 2 arah yaitu ; Hipotesis 0 (H_0) untuk menunjukkan tidak ada hubungan secara statistik antara variabel bebas dengan variabel terikat ditandai dengan nilai signifikansi $>0,05$, Hipotesis 1 (H_1) Menunjukkan adanya hubungan secara statistik antara variabel bebas dengan variabel terikat ditandai dengan nilai signifikansi $<0,05$. Peneliti memilih uji korelasi *Spearman rho* sebagai uji bivariat pada penelitian ini dengan bantuan aplikasi SPSS versi 27.

Hasil analisis univariat pada NLR sebagai variabel independen pada tabel 5.3 menunjukkan frekuensi nilai NLR tinggi sebanyak 13 (92,9%) sampel, frekuensi nilai NLR normal sebanyak 1 (7,1%) sampel dan frekuensi nilai NLR rendah sebanyak 0 (0%) sampel. Dapat disimpulkan bahwa frekuensi nilai NLR tinggi didapatkan pada hampir semua sampel yang diteliti. Hasil analisis univariat pada variabel terikat yaitu luaran pasien VAP di tabel 5.4 menunjukkan frekuensi luaran pasien meninggal sebanyak 8 (57,1%) sampel, frekuensi luaran pasien hidup sebanyak 6 (42,9%) sampel. Dapat disimpulkan bahwa frekuensi luaran sampel VAP yang meninggal lebih banyak dari luaran sampel VAP yang hidup.

Penelitian (Feng et al., 2019) terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara NLR dengan mortalitas pasien VAP ($P=0,038$), terdapat 145 sampel digunakan dalam penelitian ini, sampel berasal dari rekam medis. Selain NLR, variabel yang diukur dalam penelitian Feng et al., (2019) seluruhnya signifikan secara statistik yaitu, rasio BUN ($P=0,016$), infeksi organisme resisten multi obat ($P=0,036$) dan peningkatan nilai

SOFA ($P < 0,001$). Tingginya nilai NLR bukan merupakan satu-satunya faktor risiko penyebab luaran meninggal pada pasien VAP. Penyakit komorbid, usia, jenis kelamin, organisme yang menginfeksi dan derajat kerusakan organ dapat menjadi salah satu faktor risiko penyebab luaran meninggal pada pasien VAP (But et al., 2017; Jimenez-Trujillo et al., 2017; Feng et al., 2019; Wu et al., 2019). Tabel 5.5 menunjukkan hasil analisis bivariat pada penelitian ini, didapatkan hasil yang tidak signifikan secara statistik ($p = 0,264$, CI 95% (-0,270 – 0,735)). Penelitian ini menggunakan taraf signifikansi 0,05 maka H_0 diterima dan H_1 ditolak, nilai batas bawah CI 95% negatif dapat menunjukkan kurangnya sampel yang digunakan. ($r = 0,320$) menunjukkan kekuatan hubungan sedang dengan arah hubungan positif. Analisis univariat pada penelitian ini menunjukkan kesesuaian dengan arah hubungan yaitu lebih banyak sampel dengan nilai NLR yang tinggi dan lebih banyak sampel yang meninggal. Tidak adanya signifikansi secara statistik pada penelitian ini dapat terjadi karena sampel penelitian terlalu kecil dan hasil variabel bebas tidak seimbang, yaitu hanya 1 (1%) dari 14 sampel dengan nilai NLR normal dan 0 (0%) nilai NLR rendah (Dahlan, 2008).

KESIMPULAN

1. Berdasarkan uji bivariat menggunakan spearman rho, nilai signifikansi penelitian ini ($p = 0,264$, CI 95% (-0,270 – 0,735)). Penelitian ini menggunakan taraf signifikansi 0,05 maka H_0 diterima dan H_1 ditolak, namun koefisien korelasi penelitian ini ($r = 0,320$) menunjukkan kekuatan hubungan sedang dengan arah hubungan positif. Dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara NLR dengan luaran pasien VAP di Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Sepanjang dari rentang tahun 2022-2024.
2. Karakteristik pasien berdasarkan usia dengan frekuensi terbanyak berasal dari kelompok usia 60-69 tahun. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin memiliki frekuensi yang sama antara laki-laki dengan perempuan
3. Berdasarkan uji univariat, Nilai NLR sampel VAP dengan frekuensi terbanyak berada dalam kategori tinggi, yaitu 13 sampel (92,9%) dari 14 sampel (100%).
4. Berdasarkan uji univariat, luaran sampel VAP yang meninggal lebih banyak dari luaran sampel VAP yang hidup, dengan frekuensi sampel meninggal sebanyak 8 (57,1%) sampel.

REFERENSI

- Ananda Rao, A. et al. (2020) ‘Dengue Fever: Prognostic Insights From a Complete Blood Count’, *Cureus*, 12(11), pp. 6–13. doi: 10.7759/cureus.11594.
- Anurag, A. and Preetam, M. (2021) ‘Validation of PSI/PORT, CURB-65 and SCAP scoring system in COVID-19 pneumonia for prediction of disease severity and 14-day mortality’, *Clinical Respiratory Journal*, 15(5), pp. 467–471. doi: 10.1111/crj.13326.
- Awadh, N. I. et al. (2022) ‘Mean platelet volume to lymphocyte ratio and platelet

- distribution width to lymphocyte ratio in Iraqi patients diagnosed with systemic lupus erythematosus', *Reumatologia*, 60(3), pp. 173–182. doi: 10.5114/reum.2022.117837.
- Bakta, I. M. (2015) *Hematologi Klinik Ringkas Edisi Ke 2*.
- Buonacera, A. *et al.* (2022) 'Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). doi: 10.3390/ijms23073636.
- But, A. *et al.* (2017) 'Analysis of epidemiology and risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia attacks in intensive care unit patients', *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47(3), pp. 812–816. doi: 10.3906/sag- 1601-38.
- Cataudella, E. *et al.* (2017) 'Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community- Acquired Pneumonia', *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(8), pp. 1796–1801. doi: 10.1111/jgs.14894.
- Chang, L., Dong, Y. and Zhou, P. (2017) 'Investigation on Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Cerebral Hemorrhage Patients in Intensive Care Unit', *Canadian Respiratory Journal*, 2017, pp. 19–22. doi: 10.1155/2017/7272080.
- Cheepsattayakorn, A. and Cheepsattayakorn, R. (2014) 'Parasitic pneumonia and lung involvement. Biomed Research International 1-18', *BioMed Research International*, 2014(6), p. 18.
- Cilloniz, C. *et al.* (2016) 'Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns', *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12). doi: 10.3390/ijms17122120.
- Cui, J. B. *et al.* (2018) 'Risk factors for early-onset ventilator-associated pneumonia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients', *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(7). doi: 10.1590/1414- 431x20176830.
- Curtis, B. R. (2017) 'Bloodbook-2017-187', *Congenital and acquired neutropenia*, pp. 187–193.
- Dahlan, M. S. (2008) *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. 6th edn. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Ding, C. *et al.* (2017) 'Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: A systematic review and meta-analysis', *BMC Infectious Diseases*, 17(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12879-017-2566-7.
- Feng, D. Y. *et al.* (2019) 'Risk factors for mortality due to ventilator- associated pneumonia in a Chinese hospital: A retrospective study', *Medical Science Monitor*, 25, pp. 7660–7665. doi: 10.12659/MSM.916356.
- Gao, P. *et al.* (2021) 'The effect of hepatitis B virus on T lymphocyte and its subsets in chronic hepatitis B patients in different ALT stages: A new concept ALT in HBV infection', *International Immunopharmacology*, 101(PA), p. 108182. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108182.

- García-Vázquez, E. *et al.* (2008) 'Simple criteria to assess mortality in patients with community-acquired pneumonia', *Medicina Clinica*, 131(6), pp. 201–204. doi: 10.1157/13124630.
- Garg, M. *et al.* (2017) 'Imaging of Pneumonia: An Overview', *Current Radiology Reports*, 5(4), pp. 1–14. doi: 10.1007/s40134-017-0209-9.
- Gharib, A. M. and Stern, E. J. (2001) 'Radiology of pneumonia', *Medical Clinics of North America*, 85(6), pp. 1461–1491. doi: 10.1016/S0025-7125(05)70391-6.
- Hespanhol, V. and Bárbara, C. (2020) 'Pneumonia mortality, comorbidities matter?', *Pulmonology*, 26(3), pp. 123–129. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.003.
- Hurley, J. C. (2018) 'World-wide variation in incidence of staphylococcus aureus associated ventilator-associated pneumonia: A meta-regression', *Microorganisms*, 6(1). doi: 10.3390/microorganisms6010018.
- Jimenez-Trujillo, I. *et al.* (2017) 'Incidence, characteristic and outcomes of ventilator-associated pneumonia among type 2 diabetes patients : An observasional population-based study in Spain', 40, pp. 72–78.
- Julianti, D. A. (2023) 'Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (Rnl) Dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Pneumonia Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung', pp. 1–23.
- Kallet, R. H. (2015) 'The vexing problem of ventilator-associated pneumonia: Observations on pathophysiology, public policy, and clinical science', *Respiratory Care*, 60(10), pp. 1495–1508. doi: 10.4187/respcare.03774.
- Karakoulaki, M. and Stolz, D. (2019) 'Biomarkers in pneumonia-beyond procalcitonin', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), pp. 1–18. doi: 10.3390/ijms20082004.
- Kaya, Y. *et al.* (2018) 'Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with presence and severity of pneumonia', *Annals of Clinical and Analytical Medicine*, 09(05), pp. 0–1. doi: 10.4328/jcam.5817.
- Kemenkes RI (2022) *Profil Kesehatan Indonesia*, Pusdatin.Kemenkes.Go.Id. Available at: <https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-2021.pdf>.
- Khan, D. and Ansar Ahmed, S. (2016) 'The immune system is a natural target for estrogen action: Opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases', *Frontiers in Immunology*, 6(JAN), pp. 1–8. doi: 10.3389/fimmu.2015.00635.
- Koenig, S. M. and Truwit, J. D. (2006) 'Ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, treatment, and prevention', *Clinical Microbiology Reviews*, 19(4), pp. 637–657. doi: 10.1128/CMR.00051-05.
- Kuikel, S. *et al.* (2022) 'Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with community-acquired pneumonia: A systematic review', *Health Science*

Reports, 5(3), pp. 1–10. doi: 10.1002/hsr2.630.

Li, W. *et al.* (2024) ‘Incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis’, *Journal of Thoracic Disease*, 16(9), pp. 5518–5528. doi: 10.21037/jtd-24-150.

Lim, W. S. (2021) ‘Pneumonia—Overview’, *Encyclopedia of Respiratory Medicine, Second Edition*, 4(January), pp. 185–197. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11636-8.

Lin, B. D. *et al.* (2016) ‘Causes of variation in the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios: A twin-family study’, *Biomarkers in Medicine*, 10(10), pp. 1061–1072. doi: 10.2217/bmm-2016-0147.

Liu, Y. *et al.* (2014) ‘Patient outcomes in the field of nursing: A concept analysis’, *International Journal of Nursing Sciences*, 1(1), pp. 69–74. doi: 10.1016/j.ijnss.2014.02.006.

Metlay, J. P. *et al.* (2019) ‘Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia’, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), pp. E45–E67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

N’takpé, J. B. *et al.* (2022) ‘Elite and viremic hiv-1 controllers in west africa’, *Aids*, 36(1), pp. 29–38. doi: 10.1097/QAD.0000000000003072.

Riatsa A, R, N. and K, N. (2018) ‘Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ventilator Associated Pneumonia (Vap) Pada Pasien Yang Menggunakan Ventilator Mekanik Di Icu Rsud Tugurejo Semarang’, *Jurnal Perawat Indonesia*, 2(1), pp. 32–40.

Sherwood, L. (2013) *Introduction to human physiology*. Edited by S. Alexander. Yolanda Cossio.

Stern, A. *et al.* (2014) ‘Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients’, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(10). doi: 10.1002/14651858.CD005590.pub3.

Sugiyono, D. (2010) *Metode penelitian kuantitatif kualitatif dan R&D*, Penerbit Alfabeta.

Tahir N, Zahra F. Neutrophilia. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570571/>

Velásquez-Garcia, L. *et al.* (2022) ‘Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia and Resistance to Antibiotics in COVID-19 Patients: A Systematic Review’, *Biomedicines*, 10(6), pp. 1–12. doi: 10.3390/biomedicines10061226.

Wahyuni, T. and Novin (2023) ‘Uji Beda Rasio Neutrofil-Limfosit Dan Leukosit Sebagai Prediktor Mortalitas Pada Pasien Pneumonia Rawat Intensive Care Unit di Rumah Sakit Umum Daerah Raden Mattaher Jambi Tahun 2019- 2022’.

Wu, D. *et al.* (2019) ‘Risk factors of ventilator-associated pneumonia in critically III patients’, *Frontiers in Pharmacology*, 10(MAY), pp. 1–7. doi:

10.3389/fphar.2019.00482.

Zhang, Y. and Shou, S. (2021) 'Pathogens and drug-resistance of hospital-acquired pneumonia in an EICU in Tianjin, China.', *International journal of biochemistry and molecular biology*, 12(2), pp. 49–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34084593><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8166653>.