



HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN *RHEUMATIC HEART DISEASE* STENOSIS MITRAL DENGAN NILAI *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* PADA PASIEN RAWAT INAP DI RSD DR. SOEBANDI JEMBER

SKRIPSI

Oleh

**Angelica Larasari Melati Putri
192010101121**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
PENDIDIKAN DOKTER
JEMBER
2025**



HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN *RHEUMATIC HEART DISEASE* STENOSIS MITRAL DENGAN NILAI *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* PADA PASIEN RAWAT INAP DI RSD DR. SOEBANDI JEMBER

diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada program studi Pendidikan Dokter.

SKRIPSI

Oleh

**Angelica Larasari Melati Putri
192010101121**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
PENDIDIKAN DOKTER
JEMBER
2025**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Kasih, yang telah memberikan segala rahmat dan kebaikan-Nya;
2. Keluarga saya yang selalu memberikan banyak dukungan, semangat, dan doa kepada saya;
3. Guru-guru semasa saya sekolah dari taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah sabar dan penuh kasih dalam mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu yang sangat bermanfaat;
4. Sahabat dan teman-teman sekolah saya sejak taman kanak-kanak hingga perkuliahan yang selalu menemani dan memberikan dukungan sejak awal pendidikan hingga pengerjaan tugas akhir; dan
5. Almamater Universitas Jember yang saya banggakan.

MOTTO

"God's timing is perfect and always right on time, even when He makes us wait."

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Angelica Larasari Melati Putri

NIM : 192010101121

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul *Hubungan Derajat Keparahan Rheumatic Stenosis Mitral dengan Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio pada Pasien Rawat Inap di RSD dr. Soebandi Jember* adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 5 Februari 2025

Yang menyatakan,

(materai Rp10.000)

Angelica Larasari Melati Putri

192010101121

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul *Hubungan Derajat Keparahan Rheumatic Heart Disease Stenosis Mitral dengan Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio pada Pasien Rawat Inap di RSD dr. Soebandi Jember* telah diuji dan disetujui oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

Hari : Jumat

Tanggal : 14 Maret 2025

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Pembimbing

1. Pembimbing Utama

Nama : Dr. dr. Suryono, Sp.JP(K), FIHA., FAsCC.

NIP : 196910112000031001

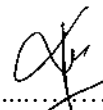
2. Pembimbing Anggota

Nama : dr. Komang Yunita Wiryaning Putri, Sp.S.

NIP : 198506142019032020

Tanda Tangan


(.....)


(.....)

Penguji

1. Penguji Utama

Nama : Dr. dr. Rini Riyanti, Sp.PK., Subsp.P.I.(K).

NIP : 197203281999032001

2. Penguji Anggota 1

Nama : dr. Pipiet Wulandari, Sp.JP., FIHA.

NIP : 198207202008012013


(.....)


(.....)

ABSTRACT

Rheumatic Heart Disease (RHD) can cause valve function abnormalities with the most common presentation being mitral stenosis, reaching 85% of total cases. The prevalence of mitral stenosis is high in developing countries. It is known that mitral stenosis can cause sterile inflammation, so it is thought that there is a relationship between the degree of mitral stenosis and the NLR (Neutrophil-lymphocyte ratio) where the value will increase in line with the severity of the inflammatory process that occurs. The aim of this study is to determine the relationship between the severity of mitral stenosis and the Neutrophil Lymphocyte Ratio value so that the NLR value can be used as a prognostic value for mitral stenosis biomarkers. This type of research is an observational analytical research with a cross-sectional design. The research was carried out in December 2024-February 2025 in the medical records room at RSD dr. Soebandi Jember. The number of samples in this study was 36 samples obtained through the total sampling method. Diagnosis of RHD mitral stenosis and NLR values were obtained from medical record data. The results of this study showed that the majority of mitral stenosis patients were female (52.8%) and were in the age range 18-44 years (58.3%). Severe mitral stenosis is found in 50% of patients. More than half of the patients experienced an increase in NLR (52.8%). The Spearman test results show that the severity of mitral stenosis has a significant relationship with the NLR value (p value = 0.000). The correlation coefficient value is 0.574, which means there is a sufficient relationship and is directly proportional. Thus, the greater the severity of the stenosis, the higher the NLR value.

Keywords: Rheumatic Heart Disease, Mitral Stenosis, Neutrophil Lymphocyte Ratio

RINGKASAN

Rheumatic Heart Disease (RHD) dapat menyebabkan kelainan fungsi katup dengan presentasi yang paling banyak ditemukan adalah stenosis mitral, yaitu mencapai 85% dari total kasus.. Prevalensi terjadinya stenosis mitral tinggi di negara berkembang karena dua pertiga penduduk dunia tinggal di negara berkembang yang memiliki prevalensi demam rematik dan RHD yang tinggi. Diketahui bahwa stenosis mitral dapat menyebabkan inflamasi steril, sehingga diduga terdapat hubungan derajat stenosis mitral dengan NLR dimana nilainya akan meningkat sejalan dengan keparahan proses inflamasi yang terjadi. NLR dapat dilihat pada hasil pemeriksaan darah lengkap yang rutin dilakukan pada pasien rawat inap di RSD dr. Soebandi Jember sehingga kondisi inflamasi akibat stenosis mitral dapat dinilai. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara derajat keparahan stenosis mitral dengan nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* sehingga nilai NLR dapat dijadikan sebagai nilai prognostik biomarker stenosis mitral.

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2024-Februari 2025 di ruang rekam medis RSD dr. Soebandi Jember. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien stenosis mitral yang di rawat inap dan terdata dalam rekam medis RSD dr. Soebandi Jember pada bulan Januari 2021-Juli 2024. Metode pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*. Jumlah sampel pada penelitian ini yakni sebanyak 36 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. diagnosis RHD stenosis mitral dan nilai NLR didapatkan dari data rekam medis. Diagnosis RHD stenosis mitral ditegakkan oleh dokter spesialis jantung melalui pemeriksaan fisik dan *echocardiography*. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik sampel. Uji analisis bivariat yang digunakan pada penelitian ini adalah *One-tailed Spearman's Rank-Order Correlation Coefficient*.

Hasil penelitian ini menunjukkan mayoritas pasien stenosis mitral berjenis kelamin perempuan (52,8%). Kelompok usia 18-44 tahun memiliki kejadian stenosis mitral paling tinggi (58,3%). Stenosis mitral derajat berat ditemukan pada 50% pasien. Lebih dari setengah pasien mengalami peningkatan NLR (52,8%). Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa derajat keparahan stenosis mitral memiliki hubungan signifikan dengan nilai NLR ($p\text{ value} = 0,000$) . Nilai koefisien korelasi sebesar 0,582 yang berarti memiliki hubungan cukup dan berbanding lurus. Dengan demikian, semakin berat derajat keparahan stenosis maka akan semakin tinggi nilai NLR.

PRAKATA

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga dapat diselesaikannya skripsi saya yang berjudul “Hubungan Derajat Keparahan *Rheumatic Heart Disease* Stenosis Mitral dengan Nilai *neutrophil Lymphocyte Ratio* pada Pasien Rawat Inap di RSD dr. Soebandi Jember”. Penyusunan skripsi ini banyak mendapatkan bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala kelapangan dada dan rasa hormat, saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada pihak-pihak berikut:

1. Dr. dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp.BP-RE., Subsp.L.B.L(K). selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Dr. dr. Suryono, Sp.JP(K)., FIHA., FAsCC. selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Komang Yunita Wiryaning Putri, Sp.S. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan tenaga, waktu dan pikiran dalam proses penyusunan skripsi ini hingga selesai;
3. Dr. dr. Rini Riyanti, Sp. PK, Subsp. P.I.(K). selaku Dosen Penguji Utama dan dr. Pipiet Wulandari, Sp.JP FIHA. selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan banyak masukan berupa kritik dan saran selama penyusunan skripsi ini berlangsung;
4. dr. Ancah Caesarina Novi Marchianti, Ph.D. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan nasihat pada penulis selama masa perkuliahan;
5. Seluruh dokter, staf pengajar, dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah memberikan bantuan selama masa perkuliahan;
6. Orang tua dan keluarga saya tercinta dan tersayang yang senantiasa memberikan doa, dukungan moral maupun finansial, serta kasih sayang yang tak terhingga sepanjang masa;
7. Sahabat baik yang saya dapatkan di masa perkuliahan ini, Betzy, Sasa, dan Mevi yang selalu membantu saya.

8. Sahabat-sahabat terbaik saya, Ulin, Fadhila, Olin, Mbak Lia, Stella, Adela, Michel, Dinda, Agik, Vani, Aurel, Pipin, Donna yang tidak pernah berhenti memberikan doa, dukungan, dan semangat sejak awal hingga saat ini;
9. Keluarga besar angkatan 2019 Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
10. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan dan masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan banyak orang.

Jember, 5 Februari 2025

Penulis

DAFTAR ISI

PERSEMBAHAN	ii
MOTTO	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.4.1 Manfaat Teoritis	2
1.4.2 Manfaat Praktis	2
BAB 2. TINJAUAN TEORI	4
2.1 Stenosis Mitral.....	4
2.1.1. Definisi	4
2.1.2. Etiologi	4
2.1.3. Epidemiologi.....	4

2.1.4. Patofisiologi	4
2.1.5. Manifestasi Klinis	5
2.1.6. Teknik Diagnostik Stenosis Mitral.....	6
2.2 Inflamasi Steril	7
2.2.1. Definisi	7
2.2.2. Patofisiologi Inflamasi Steril pada Stenosis Mitral.....	8
2.3 <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i> (NLR)	10
2.3.1. Definisi	10
2.3.2. Cut off nilai NLR	10
2.3.3. Kondisi yang Memengaruhi NLR.....	11
2.4 Kerangka Teori.....	12
2.5 Kerangka Konsep	14
2.6 Hipotesis.....	15
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	16
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	16
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	16
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	16
3.3.1. Populasi Penelitian	16
3.3.2. Sampel Penelitian.....	16
3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	17
3.4 Jenis dan Sumber Data.....	17
3.5 Variabel Penelitian	17
3.5.1. Variabel Bebas	17
3.5.2. Variabel Terikat	18
3.6 Definisi Operasional	18
3.7 Instrumen Penelitian	18
3.8 Prosedur Penelitian	19
3.8.1. Uji Kelayakan Etik	19
3.8.2. Perizinan Penelitian.....	19
3.8.3. Pengambilan Data Sekunder.....	19
3.8.4. Pengolahan dan Analisis Data	19
3.8.5. Pelaporan Hasil Penelitian	20
3.9 Teknik Penyajian dan Analisis Data.....	20
3.10 Alur Penelitian.....	21
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	22
4.1 Hasil Penelitian	22

4.1.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	22
4.1.2	Hasil Pengukuran Variabel Penelitian.....	24
4.2	Analisis Data	25
4.3	Pembahasan	26
4.3.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	27
4.3.2	Hubungan Korelasi Antar Variabel Penelitian	28
4.3.3	Keterbatasan Penelitian	29
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN.....	31
5.1	Kesimpulan	31
5.2	Saran	31
DAFTAR PUSTAKA.....		32
LAMPIRAN		36

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Keparahan Stenosis Mitral	7
Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel.....	18
Tabel 4.1 Karakteristik Jenis Kelamin Terhadap Derajat Keparahan Stenosis Mitral	23
Tabel 4.2 Karakteristik Usia Terhadap Derajat Keparahan Stenosis Mitral	23
Tabel 4.3 Mean, Median, Modus Nilai NLR	24
Tabel 4.4 Hasil Pengukuran Variabel Penelitian Derajat Keparahan Stenosis Mitral dengan Nilai NLR.....	25
Tabel 4.5 Analisis Uji Korelasi Spearman Variabel Derajat Keparahan Stenosis Mitral dan Nilai NLR.....	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Stenosis Mitral.....	3
Gambar 2.2 NLR meter.....	11
Gambar 2.3 Kerangka Teori.....	12
Gambar 2.4 Kerangka Konsep	14
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	21

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Surat Keterangan Persetujuan Etik	36
Lampiran 2: Surat Izin Penelitian RSD dr. Soebandi Jember	38
Lampiran 3: Surat Rekomendasi Penelitian BAKESBANGPOL	39
Lampiran 4: Lembar Pengisian Data	40
Lampiran 5: Rekapitulasi Data Penelitian.....	41
Lampiran 6: Analisis Data SPSS	42

DAFTAR SINGKATAN

ALC	:	Absolute Lymphocyte Count
ANC	:	Absolute Neutrophil Count
ATP	:	Adenosine Triphosphate
Bakesbangpol	:	Badan Kesatuan Bangsa dan Politik
CBC	:	Complete Blood Count
CRP	:	C Reactive Protein
DAMPs	:	Damage-Associated Molecular Patterns
DNA	:	Deoxyribonucleic Acid
DRA	:	Demam Rematik Akut
EKG	:	Elektrokardiogram
HMGB1	:	High Mobility Group Box 1
HSCRp	:	High-sensitivity C-reactive protein
HSP	:	Heat Shock Proteins
IFN	:	Interferon
IL	:	Interleukin
LPD	:	Lembar Pengisian Data
NK	:	Natural Killer
NLR	:	Neutrophil Lymphocyte Ratio
NLRP3	:	NOD-, LRR-, and Pyrin domain-containing protein 3
NOD	:	Nucleotide-binding and Oligomerization Domain
RHD	:	Rheumatic Heart Disease
RIG	:	Retinoic acid-Inducible Gene
RMVD	:	Rheumatic Mitral Valve Disease
RSD	:	Rumah Sakit Daerah
SM	:	Stenosis Mitral
SPSS	:	Statistical Package for the Social Science
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
VCAM	:	Vascular Cell Adhesion Molecule

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rheumatic heart disease (RHD) dapat menyebabkan kelainan fungsi katup dengan presentasi paling banyak terjadi di katup mitral, yaitu stenosis mitral. RHD yang paling banyak ditemukan adalah stenosis mitral, yaitu mencapai 85% dari total kasus. Stenosis mitral dialami oleh satu pertiga dari 30 juta anak sekolah dan dewasa di seluruh dunia. Dua pertiga penduduk dunia tinggal di negara berkembang dengan prevalensi demam rematik yang tinggi sehingga menyebabkan prevalensi stenosis mitral di negara berkembang juga tinggi. Studi yang dilakukan di Asia melaporkan prevalensi terjadinya stenosis mitral di Asia sebanyak antara 0.68-11 per 1000 kasus. Dua pertiga penduduk di India yang menderita demam rematik ditemukan adanya tanda-tanda stenosis mitral. Masih belum ada data resmi mengenai prevalensi penyakit jantung katup di Indonesia berdasarkan etiologi maupun jenis kelainannya (Kim *et al.*, 2020).

Stenosis mitral dapat menyebabkan inflamasi steril dimana tingkat keparahan inflamasi dapat dinilai dengan biomarker inflamasi salah satunya adalah NLR. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan biomarker inflamasi yang cukup baru, potensial, dan menguntungkan karena tersedia secara luas dan hemat biaya serta tidak memerlukan peralatan khusus untuk pengukuran. NLR dibandingkan *C Reactive Protein* (CRP) juga memberikan nilai yang stabil karena neutrofil dan limfosit tidak mengalami fluktuasi sebanyak CRP yang bisa dipengaruhi oleh banyak faktor akut lainnya. NLR memberikan informasi yang lebih mendalam mengenai status imunologi pasien, khususnya komposisi seluler antara neutrofil dan limfosit, yang secara langsung mencerminkan tingkat inflamasi sistemik dalam stenosis mitral. Inflamasi steril dapat disebabkan oleh stenosis mitral akibat stres mekanik dan stres hemodinamik, sehingga diduga terdapat hubungan derajat stenosis mitral dengan NLR dimana nilainya akan meningkat sejalan dengan keparahan proses inflamasi yang terjadi. NLR dapat dilihat pada hasil pemeriksaan darah lengkap yang rutin dilakukan pada pasien rawat inap di

RSD dr. Soebandi Jember sehingga kondisi inflamasi akibat stenosis mitral dapat dinilai (Nakayama & Otsu, 2013; Tamaki *et al.*, 2023).

Berdasarkan uraian tersebut, maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan keparahan RHD stenosis mitral dengan NLR pada pasien rawat inap dikarenakan peneliti belum menemukan studi yang serupa sejauh ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang sudah ditulis di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara derajat keparahan stenosis mitral dengan nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* pada pasien rawat inap di RSD dr. Soebandi Jember?”

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat keparahan stenosis mitral dengan nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* pada pasien rawat inap di RSD dr. Soebandi Jember.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini berisi manfaat ilmiah yang dapat digunakan oleh berbagai pihak, sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian ini adalah menambah rujukan keilmuan pada bidang kesehatan khususnya bidang jantung terkait penggunaan NLR serta mengetahui apakah *Neutrophil Lymphocyte Ratio* dapat digunakan dalam menentukan derajat keparahan stenosis mitral.

1.4.2 Manfaat Praktis

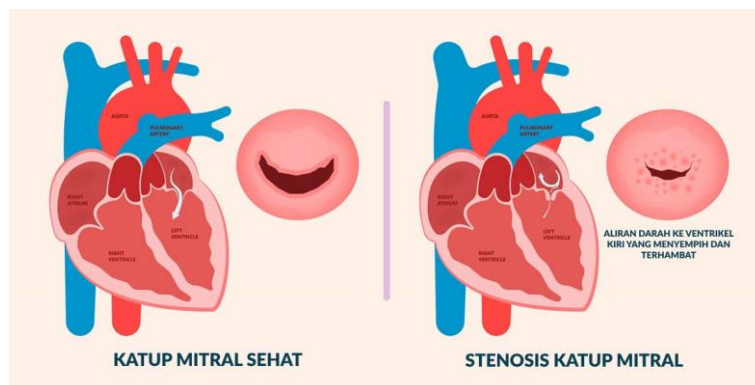
Manfaat praktis dari penelitian ini adalah diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi salah satu referensi bagi klinisi dalam memanfaatkan nilai NLR sebagai salah satu acuan prognostik stenosis mitral, serta membantu memerkirakan tingkat keparahan inflamasi yang terjadi pada pasien stenosis mitral.

BAB 2. TINJAUAN TEORI

2.1 Stenosis Mitral

2.1.1. Definisi

Stenosis mitral adalah kondisi dimana adanya retriksi pada lumen katup mitral sehingga menghalangi aliran darah dan menyebabkan beban kerja atrium kiri meningkat. Hal ini terjadi karena tekanan pada ruang jantung perlu ditingkatkan agar dapat mengatasi peningkatan resistensi terhadap aliran darah. RHD adalah etiologi paling umum dari stenosis mitral (SM). Penebalan katup mitral dan fusi komisura menyebabkan penyempitan progresif area katup mitral. Kalsifikasi katup dan anulus sering ditemukan pada SM kronis yang parah (Shah & Sharma, 2024).



Gambar 2.1 Stenosis Mitral

2.1.2. Etiologi

Penyebab paling umum dari stenosis mitral adalah RHD. Penyebab stenosis mitral yang jarang adalah kalsifikasi katup mitral dan penyakit jantung bawaan. Penyebab lainnya dari stenosis mitral adalah *infective endocarditis*, *mitral annular calcification*, *endomyocardial fibroelastis*, *malignant carcinoid syndrome*, *systemic lupus erythematosus*, *Whipple disease*, *Fabry disease*, dan *rheumatoid arthritis* (Shah & Sharma, 2024)

2.1.3. Epidemiologi

RHD terjadi pada 30 juta anak sekolah dan dewasa muda di seluruh dunia dimana satu pertiganya mengalami stenosis mitral. Studi yang dilakukan di Asia melaporkan prevalensi terjadinya stenosis mitral di Asia sebanyak antara 0.68-11 per 1000 kasus. Berdasarkan etiologi maupun jenis kelamin, belum ada data resmi prevalensi penyakit jantung katup di (Kim *et al.*, 2020).

2.1.4. Patofisiologi

Stenosis mitral terjadi pada sekitar 90% pasien RHD. Episode demam rematik berulang atau pengobatan demam rematik yang tidak baik menyebabkan katup jantung mengalami fibrosis secara progresif sehingga menyebabkan RHD. Demam rematik terjadi akibat respon autoimun terhadap infeksi *Streptokokus β hemolitikus* grup A pada tenggorokan. Host, organisme, dan lingkungan menentukan manifestasi klinis dan derajat penyakit. Endokarditis yang disertai dengan insufisiensi katup dialami 39% pasien karena demam rematik akut (DRA) yang berkembang. Valvulitis rematik disebabkan karena adanya keterlibatan endokardium. Karditis dialami pada 80% pasien pada 2 minggu pertama setelah onset demam rematik akut. Karditis rematik akut pada DRA mengakibatkan 95% pasien mengalami regurgitasi mitral. Episode akut demam rematik tidak mengalami stenosis mitral, tetapi seiring dengan perkembangan penyakit terjadi perubahan dari regurgitasi menjadi stenosis katup akibat proses fibrosis, retraksi, katup yang menjadi kaku, fusi komisura, dan korda yang memendek (Tito & Yanni, 2020).

Sel T dapat masuk ke dalam jaringan katup dan berproliferasi menghasilkan reaksi inflamasi lebih lanjut akibat inflamasi endotel pada katup sehingga merusak katup. VCAM-1 yang meningkat merupakan tanda yang dapat ditemukan secara langsung pada endotel katup yang mengalami inflamasi. Aktivasi VCAM-1 pada endotelium merupakan langkah awal penting terjadinya kerusakan katup, edema, dan infiltrasi sel T yang reaktif terhadap protein M *Streptokokus*, dan juga terhadap protein host dan *Streptokokus* lainnya. VCAM-1 pada endotel katup mengaktifasi sistem imun yang dapat menyerang katup jantung sehingga menyebabkan infiltrasi seluler lebih lanjut (Tito & Yanni, 2020).

Limfosit yang mengalami infiltrasi lebih lanjut melalui daerah-daerah yang mengalami neovaskularisasi terjadi akibat infeksi *Streptokokus* yang berulang. Respon imun yang berulang ditunjukkan dengan terbentuknya neovaskularisasi sebagai perlindungan dari autoantibodi yang memasuki jaringan dalam katup sebelumnya. Mimikri molekuler merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis RHD. Fenomena ini terjadi ketika komponen *Streptokokus* β hemolitikus grup A yaitu protein M memiliki kemiripan struktural dengan protein jaringan inang terutama di katup mitral jantung. Hal ini memicu respon imun silang dan menyebabkan kerusakan autoimun. Proses ini melibatkan interaksi kompleks antara antibodi, sel T, dan jaringan jantung. Antibodi yang terbentuk melawan protein M *Streptokokus* β hemolitikus grup A dan bereaksi silang dengan protein jantung seperti myosin, laminin, vimentin, dan kolagen. Sel T yang sensitif terhadap bakteri *Streptokokus* β hemolitikus grup A juga bereaksi silang dengan komponen katup jantung. Reaksi silang ini memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti $\text{TNF}\alpha$, IL-17, IL-23, dan $\text{IFN-}\gamma$. Perkembangan RHD menyebabkan respon imun terjadi secara berkelanjutan hingga menyebar dan mengenali komponen katup lainnya seperti vimentin dan kolagen. Peristiwa inilah menyebabkan katup mengalami kerusakan lebih lanjut akibat induksi pembentukan antibodi spesifik terhadap kolagen yang menyerang jaringan internal katup dan tidak bereaksi silang. Proses penyembuhan valvulitis dimulai dengan terbentuknya granulasi, fibrosis daun katup, dan fusi korda tendinea yang menyebabkan terjadinya stenosis katup. Perubahan ini mengakibatkan katup menjadi tebal, kaku, kurang fleksibel, sehingga terjadi stenosis mitral (Tito & Yanni, 2020; Dooley *et al.*, 2021).

2.1.5. Manifestasi Klinis

a. Anamnesis

Gejala yang paling umum adalah ortopnea dan dispnea nokturnal paroksismal. Pasien mungkin mengalami gejala jantung berdebar, nyeri dada, hemoptisis, tromboemboli dengan peningkatan volume atrium kiri, asites, edema, dan hepatomegali jika terjadi gagal jantung sisi kanan. Pasien juga sering merasakan dispnea saat aktivitas yang memburuk secara bertahap, kelelahan,

palpitasi, dan edema paru. Gejala gagal jantung berkembang seiring dengan kerusakan katup jantung yang progresif (Lome, 2017; Dima, 2021).

b. Pemeriksaan Fisik

Temuan auskultasi yang khas pada stenosis mitral adalah bunyi jantung pertama yang keras, bunyi pembukaan, dan gemuruh diastolik. Bunyi jantung pertama diperkeras karena penutupan selebaran mitral yang lebar. Derajat kerasnya bunyi jantung pertama bergantung pada kelenturan katup mitral. Intensitas bunyi jantung pertama berkurang karena katup menjadi lebih fibrotik, mengalami kalsifikasi, dan menebal (Dima, 2021).

Bunyi jantung kedua biasanya terpecah, dan komponen pulmonal diperkuat jika terdapat hipertensi pulmonal. Bunyi pembukaan mengikuti bunyi jantung kedua. Ketegangan tiba-tiba pada daun katup setelah menyelesaikan perjalanan pembukaannya menyebabkan bunyi patah. Pada pasien dengan peningkatan tekanan atrium kiri dan stenosis mitral yang parah, bunyi pembukaan terjadi mendekati bunyi jantung kedua (Dima, 2021).

Murmur diastolik pada stenosis mitral bernada rendah, berkarakter gemuruh, dan paling baik terdengar di apeks dengan pasien dalam posisi menyamping kiri. Ini dimulai setelah pembukaan katup mitral, dan durasi murmur berkorelasi dengan tingkat keparahan stenosis (Dima, 2021).

2.1.6. Teknik Diagnostik Stenosis Mitral

Derajat keparahan stenosis mitral dibagi menjadi 3, yaitu ringan, sedang, dan berat. Tingkat keparahan stenosis menurut definisi *American Society of Echocardiography* dan didukung oleh pedoman penyakit katup *American College of Cardiology/American Heart Association* dapat dilihat di tabel 2.1 sebagai berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi Keparahan Stenosis Mitral

	Ringan	Sedang	Berat
Luas area katup mitral (cm ²)	>1.5	1.0-1.5	<1.0
Gradien tekanan rata-rata melalui katup mitral (mmHg)	<5	5-10	>10
PSP (mmHg)	<30	30-50	>50

Sumber: (Otto *et al.*, 2021)

Diagnosis stenosis mitral harus didasarkan pada anamnesis dan pemeriksaan fisik, serta harus dievaluasi menggunakan tindakan non-invasif dan invasif. Tes noninvasif meliputi elektrokardiogram (EKG), *rontgen* dada, *echocardiography*, dan ekokardiografi olahraga. Tes invasif untuk stenosis mitral meliputi kateterisasi jantung. Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan adalah analisis laboratorium dan analisis genetika (Silbiger, 2021).

2.2 Inflamasi Steril

2.2.1. Definisi

Inflamasi steril adalah inflamasi yang terjadi tanpa adanya infeksi mikroorganisme, yang dipicu oleh stres mekanik atau kerusakan jaringan. Inflamasi steril terjadi sebagai reaksi terhadap jaringan yang mati. Jaringan ini mengeluarkan sinyal bahaya yang berfungsi untuk menarik dan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. Sinyal bahaya ini atau *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) adalah molekul yang diekspresikan secara luas seperti ATP, *High Mobility Group Box 1* (HMGB1), dan hialuronan, yang dalam kondisi homeostasis tersembunyi secara intraseluler atau di dalam daerah hidrofobik dari matriks ekstraseluler. Saat jaringan mengalami kerusakan, DAMPs ini menjadi terlihat dan dikenali oleh berbagai jenis reseptor yang umum, seperti reseptor *Toll-like*, *NOD-like*, *RIG-I-like*, *C-type lectin and absence in melanoma 2-like receptors*. Melalui reseptor-reseptor ini, DAMPs merangsang sel-sel seperti monosit, makrofag, sel dendritik, neutrofil, sel mast, sel NK, dan eosinofil untuk melepaskan mediator proinflamasi yang kemudian menarik sel-sel inflamasi dan mengaktifkan respon imun adaptif. Dengan demikian, DAMPs adalah pemicu umum dari inflamasi steril (Lo & Woodruff, 2020).

2.2.2. Patofisiologi Inflamasi Steril pada Stenosis Mitral

Pada stenosis mitral, terjadi penebalan, fibrosis, dan sering kali fusi pada komisura dan daun katup mitral, yang menyebabkan penyempitan area orifisium mitral. Kondisi ini mengakibatkan darah sulit melewati katup dari atrium kiri ke ventrikel kiri selama diastol sehingga meningkatkan tekanan di atrium kiri untuk mengimbangi resistensi aliran yang pada akhirnya menyebabkan hipertensi atrium kiri. Peningkatan tekanan di atrium kiri ditransmisikan ke vena-vena pulmonal dan kapiler sehingga tekanan di sirkulasi pulmonal meningkat. Tekanan yang terus meningkat ini dapat menyebabkan pasien mengalami hipertensi pulmonal. Hipertensi pulmonal selanjutnya dapat menambah beban pada ventrikel kanan, menyebabkan dilatasi dan disfungsi ventrikel kanan. Obstruksi yang terjadi pada stenosis mitral menyebabkan ventrikel kiri menerima lebih sedikit darah, yang mengakibatkan penurunan aliran darah sistemik dan perfusi organ. Penurunan preload ini menyebabkan penurunan *output* jantung. Peningkatan tekanan atrium kiri terus memberikan beban pada ventrikel kiri, meningkatkan risiko dilatasi atrium kiri dan fibrilasi atrium, yang semakin memperburuk disfungsi hemodinamik. Stres hemodinamik pada kondisi seperti stenosis mitral dapat memicu proses inflamasi steril melalui serangkaian proses molekuler pada tingkat seluler, pelepasan *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs), dan aktivasi jalur *NOD-like receptors* (NLR) serta inflammasome. Stres hemodinamik yang berkelanjutan pada struktur jantung akibat tekanan yang terus meningkat menyebabkan perubahan struktural seperti hipertrofi ventrikel dan fibrosis miokardium. Hal ini memperburuk fungsi jantung secara keseluruhan dan berkontribusi pada terjadinya gagal jantung (Ian Rusted *et al.*, 1956; Nakayama & Otsu, 2013).

Peningkatan tekanan di atrium kiri dan sistem sirkulasi pulmonal pada stenosis mitral menyebabkan stres mekanik yang berlebihan pada sel-sel jantung, terutama pada kardiomyosit. Stres ini dapat menyebabkan kerusakan sel dan kematian sel secara lokal, baik melalui nekrosis maupun apoptosis. Berbagai molekul intraseluler yang seharusnya tidak berada di luar sel dilepaskan ke ruang

ekstraseluler ketika sel-sel jantung mengalami kerusakan atau stres. Molekul-molekul ini dikenal sebagai *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Contoh DAMPs yang dilepaskan termasuk DNA mitokondria, ATP, asam urat, *Heat Shock Proteins* (HSP), dan *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) (Rajane Harvey *et al.*, 1955; Nakayama & Otsu, 2013).

DAMPs ini kemudian dikenali oleh reseptor imun bawaan seperti *NOD-like receptors*, khususnya NLRP3, yang berada di dalam sel. Aktivasi NLRP3 inflammasome terjadi ketika DAMPs seperti DNA mitokondria yang rusak atau ATP menstimulasi jalur inflammasome. Inflammasome ini adalah kompleks protein yang mengaktifkan caspase-1, enzim yang memproses pro-interleukin-1 β (pro-IL-1 β) menjadi IL-1 β , dan IL-18 menjadi bentuk aktifnya (Nakayama & Otsu, 2013).

Aktivasi inflammasome menghasilkan pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β dan IL-18, yang memicu kaskade inflamasi yang lebih luas. IL-1 β dan IL-18 merupakan mediator utama dalam peradangan dan berperan dalam menginduksi respon inflamasi yang menyebabkan rekrutmen leukosit ke area yang rusak. Pelepasan sitokin ini menimbulkan respon inflamasi yang serupa dengan inflamasi yang terjadi pada infeksi meskipun tidak ada infeksi mikroba (Rajane Harvey *et al.*, 1955; Nakayama & Otsu, 2013).

Sitokin pro-inflamasi IL-1 β dan IL-18 dapat meningkatkan aktivitas dan migrasi neutrofil ke lokasi peradangan. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil dalam sirkulasi. Kedua sitokin tersebut dapat merangsang *bone marrow* untuk meningkatkan produksi neutrofil, sehingga lebih banyak neutrofil dilepaskan ke dalam sirkulasi (Nakayama & Otsu, 2013).

Inflamasi yang berkepanjangan pada kasus stenosis mitral (SM) dan tinggi kadar sitokin dapat menyebabkan penurunan jumlah limfosit, baik melalui apoptosis maupun redistribusi limfosit ke jaringan inflamasi. Dengan demikian, peningkatan IL-1 β dan IL-18 dalam konteks inflamasi steril dapat menyebabkan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit, yang berkontribusi pada peningkatan rasio neutrofil-limfosit (Nakayama & Otsu, 2013).

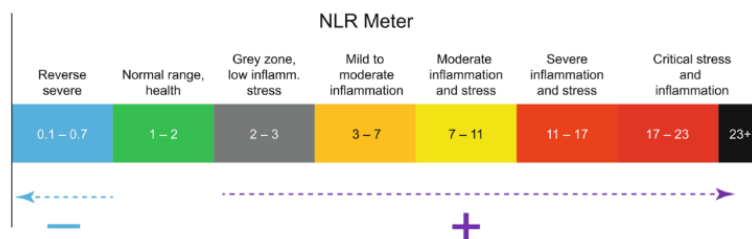
2.3 *Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)*

2.3.1. Definisi

Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) adalah rasio yang nilainya diperoleh dari membagi jumlah neutrofil absolut (ANC) dengan jumlah limfosit absolut (ALC). Nilai NLR juga dapat dihitung dengan membagi hitung jenis neutrofil dan hitung jenis limfosit pada pemeriksaan hitung jenis leukosit (*differential count*) dari hasil CBC (*Complete Blood Count*) atau tes darah lengkap. Penggunaan NLR sebagai marker inflamasi memiliki kelebihan yaitu, murah, cepat, sederhana karena tidak memerlukan peralatan yang khusus dalam pengukuran sehingga dapat dilakukan di pelayanan kesehatan dengan fasilitas terbatas, dan mudah didapatkan karena umumnya didapatkan dari pemeriksaan darah lengkap yang dilakukan pasien. Penggunaan NLR juga memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik (Wu *et al.*, 2019; Sasmita *et al.*, 2021; Adamstein *et al.*, 2021; Simadibrata *et al.*, 2021; Seaoud *et al.*, 2020; Nasrani, 2022).

2.3.2. *Cut off* nilai NLR

NLR menunjukkan keseimbangan antara respon imun bawaan dan adaptif serta merupakan indikator eksplisit dari peradangan dan stres secara bersamaan. Perubahan yang berlawanan dalam jumlah neutrofil dan limfosit merupakan proses dinamis multifaktorial yang bergantung pada penyesuaian dan regulasi berbagai proses imunologi, neuroendokrin, humoral, dan biologis seperti marginasi atau demarginasi, mobilisasi atau redistribusi, percepatan atau perlambatan apoptosis, pengaruh hormon stres, serta ketidakseimbangan sistem saraf otonom yang bersifat simpatis atau parasimpatis. Nilai normal NLR berkisar antara 1-2, nilai yang lebih tinggi dari 3,0 dan di bawah 0,7 pada orang dewasa adalah patologis. Zona abu-abu antara 2,3-3,0 pada NLR dapat bermanfaat sebagai peringatan dini dari keadaan atau proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, infeksi, peradangan, gangguan kejiwaan, dan stres (Zahorec, 2021).



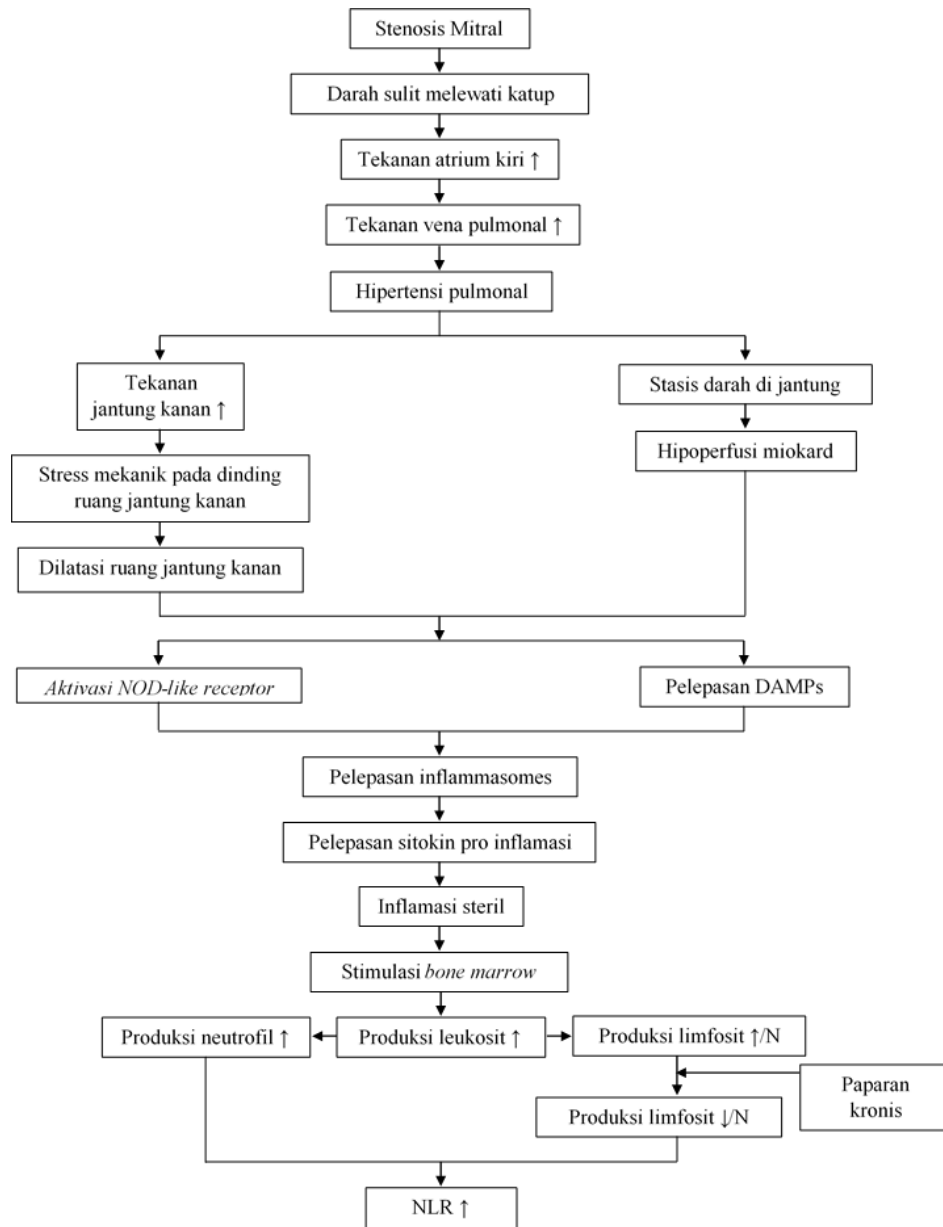
Gambar 2.2 NLR meter (Zahorec, 2021)

Nilai NLR mencerminkan intensitas reaksi inflamasi imun dan stres fisiologis terhadap stress atau penyakit. Nilai *cut-off* yang optimal untuk mengukur intensitas stres dan respon inflamasi telah disempurnakan sejalan dengan uji klinis dan pengamatan. Zona abu-abu menunjukkan adanya inflamasi atau stres laten, subklinis atau tingkat rendah (NLR 2,3-3,0). Inflamasi ringan hingga sedang ditunjukkan pada nilai NLR 3-7, inflamasi sedang dan infeksi sistemik ditunjukkan pada nilai NLR 7-11, inflamasi berat, sepsis berat, SIRS, dan bakteremia pada nilai NLR 11-17, reaksi inflamasi imun kritis dan stres dengan intensitas tinggi, misalnya syok septik, trauma multipel pada nilai NLR 17-23, inflamasi sistemik kritis dan stres suprafisiologis, politrauma, pembedahan besar, kanker stadium akhir pada nilai NLR $\geq 23+$. Nilai *cut off* yang ditetapkan oleh peneliti adalah 1-2 karena rentang ini linear dengan penelitian berskala besar yang telah dilakukan sebelumnya (Zahorec, 2021).

2.3.3. Kondisi yang Memengaruhi NLR

Beberapa kondisi yang memengaruhi nilai NLR perlu diperhatikan untuk meminimalkan hasil yang kurang valid dan dapat menjadi pertimbangan untuk dieksklusikan. Beberapa kondisi tersebut adalah mengalami infeksi, penyakit inflamasi, keganasan, kelainan hematologi, atau sedang menjalani kemoterapi. Kondisi lain seperti usia, obat-obatan, penyakit kronis, diagnosis kejiwaan, dan stres juga memengaruhi nilai NLR (Buonacera *et al.*, 2022).

2.4 Kerangka Teori

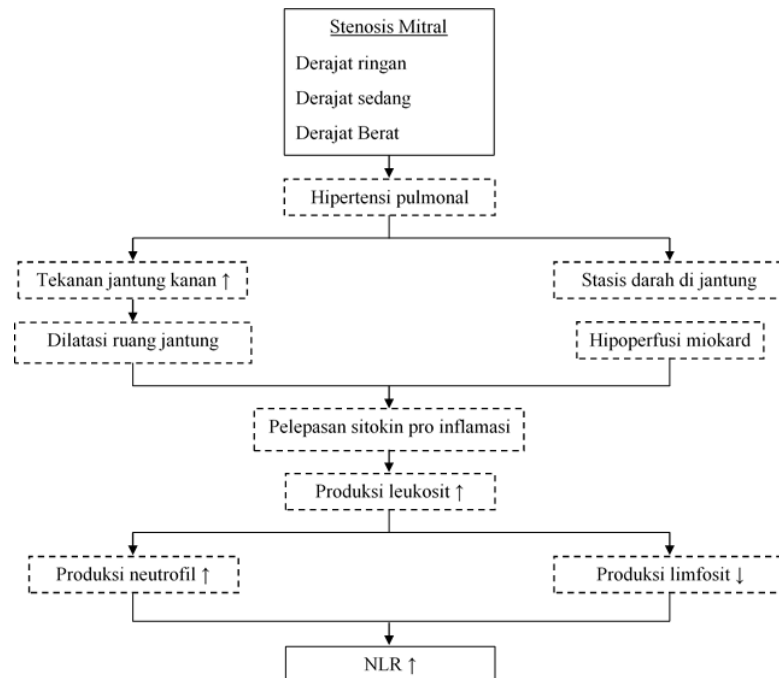


Gambar 2.3 Kerangka teori

Pasien dengan stenosis mitral menyebabkan darah sulit melewati katup dari atrium kiri ke ventrikel kiri selama diastol sehingga tekanan di atrium kiri meningkat untuk mengimbangi resistensi aliran. Keadaan ini menyebabkan hipertensi atrium kiri. Peningkatan tekanan di atrium kiri ditransmisikan ke vena-vena pulmonal dan kapiler menyebabkan peningkatan tekanan di sirkulas pulmonal.

Tekanan yang terus meningkat ini dapat menyebabkan pasien mengalami hipertensi pulmonal. Hipertensi pulmonal menyebabkan peningkatan tekanan dan stasis di jantung kanan. Peningkatan tekanan di jantung kanan menyebabkan stres mekanik pada dinding jantung kanan yang pada akhirnya menyebabkan dilatasi ruang jantung kanan. Keadaan stasis di jantung kanan menyebabkan hipoperfusi miokard. Dilatasi di jantung kanan dan hipoperfusi miokard menyebabkan aktivasi *NOD-like receptor* dan pelepasan DAMPs yang pada akhirnya menyebabkan pelepasan inflammasomes. Pelepasan inflammasome menyebabkan pelepasan sitokin pro inflamasi dimana mekanisme ini merupakan mekanisme inflamasi steril. Inflamasi steril menstimulasi *bone marrow* untuk memproduksi leukosit sehingga terjadi produksi leukosit meningkat. Peningkatan produksi leukosit dalam hal ini adalah peningkatan produksi neutrofil dan produksi limfosit juga meningkat atau tetap normal. Inflamasi steril yang terjadi secara terus menerus atau kronis menyebabkan penurunan produksi limfosit, akan tetapi produksi neutrofil tidak terpengaruh sehingga produksi neutrofil tetap meningkat. Hal ini menyebabkan neutrofil meningkat, sedangkan limfosit menurun sehingga nilai NLR menjadi meningkat.

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka konsep

Derajat keparahan stenosis mitral dibagi menjadi 3, yaitu ringan, sedang, dan berat. Hipertensi pulmonal terjadi pada pasien dengan stenosis mitral yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan dan stasis darah di jantung kanan. Peningkatan tekanan di jantung kanan menyebabkan dilatasi ruang jantung kanan, sedangkan stasis darah di jantung kanan menyebabkan hipoperfusi miokard. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya pelepasan sitokin pro inflamasi yang mengakibatkan produksi leukosit meningkat. Produksi leukosit yang meningkat secara terus menerus menyebabkan peningkatan produksi neutrofil dan penurunan produksi limfosit. Neutrofil yang meningkat dan leukosit yang menurun menyebabkan nilai NLR menjadi meningkat.

2.6 Hipotesis

Berdasarkan pemaparan pendahuluan dan tinjauan pustaka sebelumnya, maka peneliti memiliki hipotesis bahwa terdapat hubungan antara derajat keparahan stenosis mitral dengan terjadinya peningkatan nilai NLR.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan rancangan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan derajat keparahan stenosis mitral dengan nilai NLR pada pasien rawat inap di RSD dr. Soebandi Jember.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian akan dilakukan selama bulan Desember 2024-Februari 2025 di ruang rekam medis RSD dr. Soebandi Jember.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan populasi pasien stenosis mitral yang di rawat inap dan terdata dalam rekam medis RSD dr. Soebandi Jember pada bulan Januari 2021-Juli 2024.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien stenosis mitral dengan 3 derajat keparahan, yaitu ringan, sedang, dan berat yang terdata dalam rekam medis RSD dr. Soebandi Jember pada bulan Januari 2021-Juli 2024 serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi:

a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien terdiagnosis stenosis mitral berusia 18-60 tahun.
- 2) Pasien memiliki riwayat RHD berdasarkan hasil rekam medis.
- 3) Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan hitung jenis neutrofil dan limfosit yang pertama setelah penegakan diagnosis stenosis mitral.

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien dengan riwayat penyakit infeksi maupun inflamasi, penyakit degeneratif, penyakit autoimun, penyakit keganasan, dan konsumsi obat-obatan steroid, yang tercatat pada rekam medis.
- 2) Pasien memiliki riwayat penyakit yang berhubungan dengan kelainan hematologi, trauma, dan infeksi akut pada saat pemeriksaan darah lengkap.

3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

Teknik yang digunakan pada penelitian ini adalah *total sampling*, yaitu mengambil keseluruhan unsur populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk dijadikan sebagai sampel. Besar sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis stenosis mitral yang terdata dalam rekam medis RSD dr. Soebandi Jember pada Januari 2021-Juli 2024 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4 Jenis dan Sumber Data

Jenis data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder, yaitu rekam medis pasien. Penelitian ini akan mengambil dari rekam medis pasien RSD dr. Soebandi sebagai sumber data penelitian. Data yang akan diambil terlampir dalam lembar pengisian data (LPD).

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas (*variable independent*) pada penelitian ini adalah derajat keparahan pasien stenosis mitral yang dibedakan menjadi 3, yaitu ringan, sedang, dan berat di RSD dr. Soebandi Jember.

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat (variable *dependent*) pada penelitian ini adalah nilai NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) yang dibedakan menjadi 3, yaitu menurun, normal, meningkat.

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel

Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Skala Data	Cara Ukur	Hasil Ukur
Stenosis Mitral	Diagnosis RHD Stenosis Mitral ditegakan berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan <i>echocardiography</i> yang dilakukan oleh dokter spesialis jantung.	Ordinal	Melihat hasil <i>echocardiography</i> pada rekam medis pasien	Ringan Sedang Berat
NLR	Marker inflamasi berupa rasio dari Neutrofil / Limfosit yang diambil dan dihitung pada pemeriksaan darah lengkap pada perhitungan <i>differential count</i> saat pasien pertama kali datang ke IGD RSD dr. Soebandi Jember.	Ordinal	Hasil dari hitung jenis total neutrofil dibagi hitung jenis limfosit pada sampel yang sama melalui data rekam medis saat pasien pertama kali masuk rumah sakit.	Menurun (<1) Normal (1-2) Meningkat (>2)

3.7 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan berupa rekam medis pasien dengan diagnosis stenosis mitral di RSD dr. Soebandi Jember pada bulan Januari 2021 sampai dengan Juli 2024. Data kemudian dicatat, disimpan, dan direkapitulasi pada lembar pengisian data (LPD) untuk mempermudah pengelolaan data.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1. Uji Kelayakan Etik

Berkas permohonan *ethical clearance* diajukan peneliti kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk mendapatkan izin penelitian karena penelitian ini menggunakan subjek penelitian berupa data rekam medis manusia. Peneliti telah mendapatkan *ethical approval* atau keterangan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

3.8.2. Perizinan Penelitian

Setelah mendapatkan surat *ethical clearance*, peneliti kemudian mengajukan surat perizinan dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember kepada Badan Kesatuan Bangsa dan Politik (Bakesbangpol) dan RSD dr. Soebandi Jember sebagai surat pengantar perizinan agar dapat melakukan penelitian menggunakan rekam medis.

3.8.3. Pengambilan Data Sekunder

Setelah mendapatkan surat izin dari RSD dr. Soebandi, peneliti dapat melakukan pengambilan sampel dari rekam medis dan mengisis LPD. Dalam proses ini peneliti harus menjaga kerahasiaan rekam medis dan menggunakan data hanya untuk kepentingan penelitian.

3.8.4. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang yang diperoleh kemudian diolah dan dianalisis menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel dan SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) untuk mengetahui hubungan antar variabel yang diteliti.

3.8.5. Pelaporan Hasil Penelitian

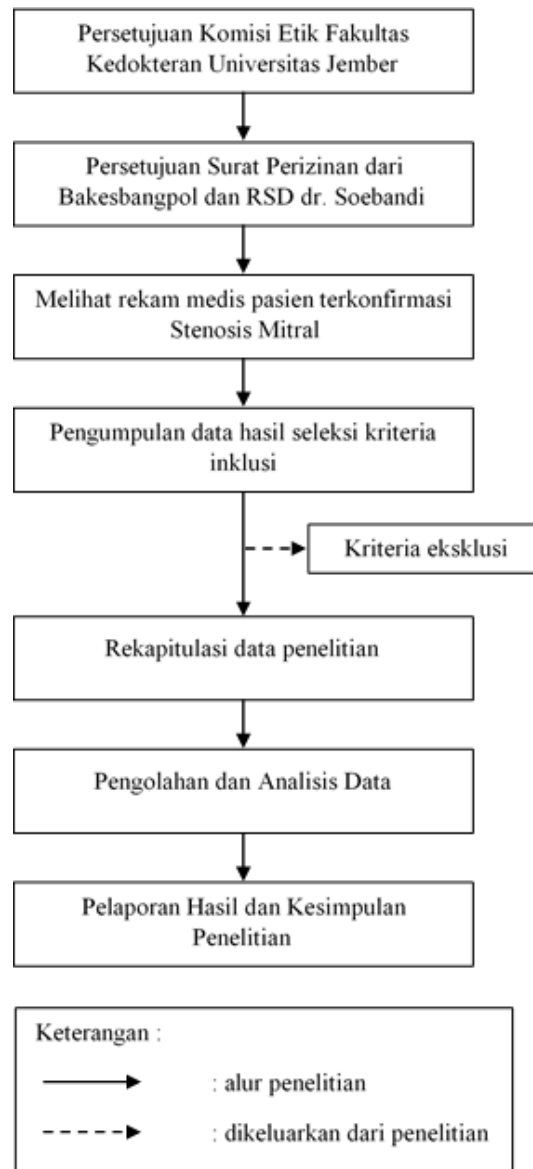
Hasil penelitian akan dilaporkan kepada pimpinan RSD dr. Soebandi Jember dan Fakultas Kedokteran Universitas Jember sesuai dengan prosedur yang telah disepakati oleh pihak-pihak terkait.

3.9 Teknik Penyajian dan Analisis Data

Analisis data akan dilakukan menggunakan uji non parametrik berupa uji *spearman* untuk melihat pengaruh antara variabel dependen dan independen. Data dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik SPSS. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik dan hasil pengolahan data disajikan dalam bentuk tabel.

3.10 Alur Penelitian

Alur penelitian dijelaskan melalui diagram alur pada gambar 3.1 berikut:



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilaksanakan di RSD dr. Soebandi Jember dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien *rheumatic heart disease* stenosis mitral dan gambaran *echocardiography* pasien. Sampel penelitian ini berjumlah 36 pasien yang menjalani rawat inap di RSD dr. Soebandi Jember pada periode 1 Januari 2021-31 Agustus 2024. Sampel diambil dari populasi pasien *rheumatic heart disease* stenosis mitral yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data penelitian diolah menggunakan piranti lunak pengolahan data. Hasil penelitian yang sudah diperoleh peneliti adalah sebagai berikut:

4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik sampel pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, dan derajat keparahan stenosis mitral pada kasus *rheumatic heart disease* yang terpilih menjadi sampel.

a. Karakteristik Jenis Kelamin Terhadap Derajat Keparahan Stenosis Mitral

Hasil penelitian ini menemukan bahwa karakteristik sampel stenosis berdasarkan jenis kelamin secara mayoritas terjadi pada pasien berjenis kelamin perempuan sebesar 19 sampel (52,8%). Data derajat ringan, sedang, dan berat pada stenosis mitral, perempuan masih menjadi mayoritas dengan 10 sampel pada derajat ringan dan sedang, serta 9 sampel pada derajat berat.

Data karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin terhadap derajat keparahan stenosis mitral terhadap nilai NLR dapat dilihat pada tabel 4.1 berikut:

Tabel 4.1 Karakteristik Jenis Kelamin Terhadap Derajat Keparahan Stenosis Mitral

Jenis kelamin	Derajat Keparahan						Total	
	Ringan		Sedang		Berat		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Laki-laki	4,0	11,1	5,0	13,9	8,0	22,2	17,0	47,2
Perempuan	2,0	5,6	8,0	22,2	9,0	25,0	19,0	52,8
Total							36,0	100,0

(Sumber: Data Sekunder Terolah)

b. Karakteristik Usia Pasien Terhadap Derajat Keparahan Stenosis Mitral

Peneliti membagi kelompok usia menjadi dewasa muda dan dewasa lanjut. Hasil penelitian ini menemukan bahwa karakteristik sampel stenosis mitral berdasarkan usia secara mayoritas terjadi pada pasien dengan kelompok usia 18-44 tahun dengan jumlah sebesar 21 sampel, diikuti kelompok usia 45-60 tahun dengan jumlah sampel sebesar 15 sampel. Derajat sedang dan berat stenosis, usia 18-44 tahun masih menjadi mayoritas penderita stenosis.

Data karakteristik sampel berdasarkan usia pasien terhadap derajat keparahan stenosis mitral pada kasus *rheumatic heart disease* dapat dilihat pada Tabel 4.2 berikut:

Tabel 4.2 Karakteristik Usia Terhadap Derajat Keparahan Stenosis Mitral

Usia	Derajat Keparahan						Total	
	I		II		III		n	%
	n	%	n	%	n	%		
18-44	4	11,1	7	19,4	10	27,8	21	58,3
45-60	2	5,6	5	13,9	8	22,2	15	41,7
Total							36	100%

(Sumber: Data sekunder terolah)

c. Mean, Median, dan Modus Nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio*

Pada penelitian ini didapatkan hasil nilai rata-rata NLR pada sampel adalah 3,5337. Nilai tengah NLR pada sampel penelitian ini adalah 3,093. Nilai minimum dan maksimum NLR sampel pada penelitian ini adalah 1,04 dan 12,07. Standar deviasi pada penelitian ini sebesar 2,32036.

Data mean, median, modus nilai NLR dapat dilihat pada Tabel 4.3 berikut:

Tabel 4.3 Mean, Median, Modus Nilai NLR

Mean	3,5337
Median	3,0931
Standar Deviasi	2,32036
Nilai Minimum	1,04
Nilai Maksimum	12,07

Sumber: Data Sekunder Terolah

4.1.2 Hasil Pengukuran Variabel Penelitian

Penelitian ini menggunakan dua variabel, derajat keparahan stenosis mitral dan nilai *neutrophil lymphocyte ratio*. Derajat keparahan stenosis diukur dengan mengakses hasil *echocardiography* yang sudah dikategorikan menjadi ringan, sedang, atau berat. Pengukuran nilai NLR dilakukan dengan melihat hasil laboratorium pemeriksaan darah lengkap. Hasil pemeriksaan darah lengkap pada bagian *differential count* terdapat nilai neutrofil, monosit, eosinofil, basofil, dan limfosit. Nilai NLR didapatkan dengan menghitung nilai total neutrofil dibagi dengan nilai limfosit.

Penelitian ini menemukan bahwa hasil pengukuran variabel derajat keparahan stenosis mitral sebanyak 6 sampel (16,7%) mengalami stenosis mitral ringan dengan rincian semua sampel memiliki nilai NLR normal. Derajat stenosis mitral pada derajat sedang ditemukan sebanyak 12 sampel (33.3%) dengan rincian tidak ada sampel yang mengalami penurunan nilai NLR, sebanyak 4 sampel (11,1%) normal, dan sebanyak 9 sampel (25,0%) mengalami peningkatan nilai NLR. Derajat stenosis mitral pada derajat berat ditemukan sebanyak 18 sampel

(50%) dengan rincian tidak ada sampel yang mengalami penurunan nilai NLR, sebanyak 2 sampel (5,6%) normal, dan sebanyak 15 sampel (41,7%) mengalami peningkatan nilai NLR. Pengukuran variabel pada penelitian ini menggunakan modalitas *echocardiography* dan pemeriksaan darah lengkap.

Hasil pengukuran dari variabel derajat keparahan stenosis mitral dan nilai NLR pada kasus *rheumatic heart disease* stenosis mitral di RSD dr. Soebandi Jember dapat dilihat pada Tabel 4.4 berikut:

Tabel 4.4 Hasil Pengukuran Variabel Penelitian Derajat Keparahannya Stenosis Mitral dengan Nilai NLR

Nilai NLR	Derajat Keparahannya						Total	
	I		II		III			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Menurun	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
Normal	6,0	16,7	4,0	11,1	2	5,6	12,0	33,3
Meningkat	0,0	0,0	9,0	25,0	15	41,7	24,0	66,7
Total							36,0	100,0

(Sumber: Data Sekunder Terolah)

4.2 Analisis Data

Pada penelitian ini, data yang telah didapat akan dianalisis secara bivariat menggunakan uji korelasi *One-tailed Spearman's Rank-Order Correlation Coefficient* dikarenakan data penelitian yang diperoleh memiliki skala data ordinal. Data penelitian dapat dikatakan signifikan apabila $p\text{-value} < 0,05$. Kekuatan dari korelasi dapat dilihat dari koefisien korelasi (r) dimana $r < 0,40$ menunjukkan

korelasi yang lemah, $0,40 > r > 0,59$ menunjukkan kekuatan korelasi yang cukup, $0,60 > r > 0,79$ menunjukkan korelasi yang kuat dan $r \geq 0,80$ menunjukkan korelasi sangat kuat.

Nilai *p-value* yang didapatkan dari uji korelasi antara variabel derajat keparahan stenosis mitral dan nilai NLR ditemukan sebesar 0,00, dimana *p-value* $< 0,05$ berarti hasil dari uji korelasi yang dilakukan signifikan. Hasil uji korelasi juga menunjukkan kekuatan korelasi antar variabel dengan parameter koefisien korelasi (*r*). Koefisien korelasi (*r*) pada penelitian ini adalah sebesar 0,574 dimana hal ini berarti bahwa kekuatan korelasi antar variabel derajat keparahan stenosis dan nilai NLR adalah cukup. Jumlah sampel yang terlibat dalam uji korelasi ini adalah sebanyak 36 sampel. Hasil uji korelasi Spearman secara terperinci dapat diperhatikan pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Analisis Uji Korelasi Spearman (*one-tailed*) Variabel Derajat Keparahannya Stenosis Mitral dan Nilai NLR

Variabel		Nilai NLR
Derajat Keparahannya Stenosis Mitral	Koefisien korelasi	0,574
	<i>p-value</i>	0,000
	N	36,00

(Sumber: Data Sekunder Terolah)

4.3 Pembahasan

Penelitian ini meneliti korelasi antara derajat keparahan stenosis mitral dan nilai NLR pada kasus *rheumatic heart disease* stenosis mitral di RSD dr. Soebandi Jember. Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross-sectional*. Instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah Lembar Pengumpulan Data (LPD) dengan data dari rekam medis pasien *rheumatic heart disease* stenosis mitral yang dirawat inap di

RSD dr. Soebandi Jember pada periode 1 Januari 2021 hingga 31 Agustus 2024. Berikut adalah pembahasan dari hasil penelitian ini

4.3.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini meneliti pasien *rheumatic heart disease* stenosis mitral dengan berbagai jenis karakteristik. Karakteristik non-variabel yang diperoleh peneliti adalah jenis kelamin dan usia pasien *rheumatic heart disease* stenosis mitral. Berikut karakteristik sampel dari penelitian ini:

a. Karakteristik Jenis Kelamin

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, mayoritas pasien stenosis mitral berjenis kelamin perempuan dengan jumlah sampel sebesar 19 sampel (52,8%). Hal ini sesuai dengan demografi stenosis mitral, dimana mayoritas penderitanya berjenis kelamin perempuan. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang sebelumnya bahwa stenosis mitral paling banyak terjadi pada perempuan dengan derajat keparahan berat (Youssef, 2021).

Stenosis mitral lebih banyak terjadi pada perempuan dikarenakan perempuan memiliki ukuran jantung yang lebih kecil akibat pengaruh hormon estrogen yang memiliki efek protektif terhadap jantung untuk mencegah pembesaran jantung yang berlebihan atau hipertrofi. Perempuan memiliki tekanan dan volume diastolik akhir ventrikel kiri yang lebih rendah, serta ejeksi ventrikel yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Perempuan mengalami fluktuasi hormon seksual yang berhubungan dengan siklus menstruasi, kehamilan, dan menopause sehingga mempengaruhi hemodinamik dan fisiologi yang dapat memengaruhi kondisi pasien dengan penyakit katup (Youssef, 2021; Desjardin et al., 2022).

b. Karakteristik Kelompok Usia

Karakteristik sampel berdasarkan usia pasien menunjukkan pasien dengan kelompok usia 18-44 memiliki kejadian paling tinggi dengan jumlah sebanyak 21 sampel (58,3%), disusul dengan kelompok usia 45-60 tahun dengan jumlah pasien sebanyak 15 sampel (41,7%). Pasien dengan stenosis mitral dapat tetap tanpa gejala hingga 10 tahun akibat kompensasi dilatasi atrium kiri dan ventrikel kiri sebelum

timbulnya disfungsi sistolik ventrikel kiri. Hasil temuan ini sesuai dengan yang dikemukakan, bahwa stenosis mitral seringnya terjadi pada usia dewasa (Lilyasari *et al.*, 2020).

Stenosis mitral merupakan konsekuensi jangka panjang dan dekompensasi jantung muncul pada usia dewasa. Demam rematik banyak terjadi pada usia anak-anak yang dapat berkembang menjadi *rheumatic heart disease* pada saat dewasa. Pasien dengan demam rematik akut banyak yang mengalami regurgitasi mitral pada saat karditis akut. Demam rematik pada fase akut tidak ditemukan adanya stenosis mitral, tetapi seiring dengan perkembangan penyakit, terjadi perubahan dari regurgitasi menjadi stenosis katup akibat proses fibrosis, retraksi, kekakuan katup, valvulitis yang persisten atau berulang, fusi komisura, dan pemendekan korda. Prevalensi stenosis mitral paling banyak terjadi saat usia dewasa pada penderita *rheumatic heart disease* akibat dari peradangan kronis dan fibrosis pada katup mitral (Lilyasari *et al.*, 2020).

4.3.2 Hubungan Korelasi Antar Variabel Penelitian

Hasil analisis uji korelasi Spearman mengenai hubungan derajat keparahan stenosis mitral terhadap nilai NLR menunjukkan korelasi yang signifikan ($p\text{-value} < 0,05$). Analisis tersebut juga membuktikan bahwa semakin berat derajat keparahan stenosis mitral, semakin besar kemungkinan terjadinya peningkatan nilai NLR ($r = 0,574$, korelasi cukup).

Katup mitral pada stenosis bersifat fibrotik dan keras dengan selebaran dan komisura yang menebal dan menyatu. Daun katup yang menjadi kaku menyebabkan penyempitan lubang katup dan gradien tekanan melintasi katup meningkat, serta menyebabkan penurunan aliran darah selama fase diastolik. Hal ini dapat menyebabkan beberapa konsekuensi klinis, biasanya dimulai dengan dilatasi atrium kiri, penurunan curah jantung, aritmia, dan iskemia. Pasien dengan stenosis mitral mengalami peningkatan resistensi atrium kiri dan pulmonal terhadap aliran darah sehingga jantung harus bekerja lebih keras untuk memompa darah melalui katup yang menyempit (Gumpangseth *et al.*, 2019).

Inflamasi kronis menyebabkan terjadinya infiltrasi sel-sel inflamasi primer seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma di lokasi jaringan, menghasilkan sitokin inflamasi, faktor pertumbuhan, enzim dan karenanya berkontribusi terhadap perkembangan kerusakan jaringan dan perbaikan sekunder termasuk fibrosis dan pembentukan granuloma. Pasien dengan *rheumatic mitral valve disease* (RMVD) mengalami peningkatan kadar penanda inflamasi kronis. Kadar penanda inflamasi ini berhubungan dengan keterlibatan katup, ketebalan katup, dan tingkat keparahan kalsifikasi subvalvular (Baysal *et al.*, 2015; Polat *et al.*, 2014).

Pada stenosis mitral terjadi stres hemodinamik yang dapat memicu peradangan tanpa infeksi melalui pelepasan DAMPs dan aktivasi NLRP3 inflammasome. Aktivasi ini memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi IL-1 β dan IL-18, yang meningkatkan jumlah serta aktivitas neutrofil dalam darah. Peradangan kronis dan tingginya kadar sitokin pada stenosis mitral juga dapat menyebabkan penurunan limfosit akibat apoptosis atau perpindahan ke jaringan yang meradang. Akibatnya, terjadi peningkatan rasio neutrofil-limfosit yang mencerminkan proses inflamasi yang berlangsung (Nakayama & Otsu, 2013).

Persebaran derajat keparahan stenosis yang ditemukan pada penelitian didapatkan derajat berat sebanyak 18 sampel, sedang 12 sampel, dan ringan 6 sampel. Hal ini dijelaskan bahwa semakin lama inflamasi yang terjadi mengakibatkan semakin meningkat nilai NLR nya. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nihat Polat, bahwa NLR berkorelasi positif dengan derajat stenosis dan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan stenosis mitral berat. Peningkatan nilai NLR yang didapatkan dari pemeriksaan darah lengkap dapat digunakan sebagai salah satu penilaian prognosis dari stenosis mitral.

4.3.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan dan peneliti sudah berusaha dengan maksimal untuk meminimalisir keterbatasan dalam penelitian. Keterbatasan penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Penelitian ini hanya menilai karakteristik usia dan jenis kelamin.

- b. Biomarker inflamasi yang digunakan tidak spesifik untuk menilai tingkat inflamasi.
- c. Durasi atau lama waktu pasien terdekompensasi berbeda sehingga memengaruhi faktor-faktor inflamasi yang terlibat.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan derajat keparahan *rheumatic heart disease* stenosis mitral dengan nilai NLR di RSD dr. Soebandi Jember yang telah dilaksanakan, maka dapat ditarik kesimpulan terdapat korelasi positif antara derajat keparahan *rheumatic heart disease* stenosis mitral dengan nilai *neutrophil lymphocyte ratio* dengan kekuatan hubungan yang cukup.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian mengenai hubungan derajat keparahan *rheumatic heart disease* stenosis mitral dengan nilai *neutrophil lymphocyte ratio* di RSD dr. Soebandi Jember yang telah dilaksanakan, maka saran yang dapat diberikan oleh peneliti dari hasil penelitian ini adalah

- a. Bagi penelitian selanjutnya dapat menggunakan biomarker inflamasi lainnya, seperti caspase-1, DAMPs, hsCRP, IL-6, dan marker inflamasi lain yang lebih menggambarkan;
- b. Bagi penelitian selanjutnya dapat meneliti dengan variabel lainnya seperti IMT, status gizi, dan status sosial ekonomi;
- c. Bagi penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian serupa dengan metode penelitian yang berbeda seperti *case control* dan *cohort* agar bias penelitian dapat diminimalisir.

DAFTAR PUSTAKA

- Adamstein, N. H., MacFadyen, J. G., Rose, L. M., Glynn, R. J., Dey, A. K., Libby, P., Tabas, I. A., Mehta, N. N., & Ridker, P. M. (2021). The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *European Heart Journal*, 42(9), 896–903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1034>
- Adrian Siloși, C., Siloși, I., Pădureanu, V., Bogdan, M., Ștefăniță Mogoantă, S., Eugen Ciurea, M., Cojocaru, M., Boldeanu, L., Silvia Avrănescu, C., Virgil Boldeanu, M., & George Popa, D. (2018). Sepsis and identification of reliable biomarkers for postoperative period prognosis. *Rom J Morphol Embryol*, 59(1), 77–91. <http://www.rjme.ro/>
- Azab, B., Camacho-Rivera, M., & Taioli, E. (2014). Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS ONE*, 9(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112361>
- Baysal, E., Burak, C., Cay, S., Aksu, T., Altıntaş, B., Yaylak, B., Sevük, U., & Bilge, Ö. (2015). The neutrophil to lymphocyte ratio is associated with severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Journal of Blood Medicine*, 6, 151–156. <https://doi.org/10.2147/jbm.s82423>
- 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. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
- Desjardin, J. T., Chikwe, J., Hahn, R. T., Hung, J. W., & Delling, F. N. (2022). Sex Differences and Similarities in Valvular Heart Disease. *Circulation Research*, 130(4), 455–473. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319914>
- Dima, C. (2021, December 8). *Mitral Stenosis Clinical Presentation*.
- Dooley, L. M., Ahmad, T. B., Pandey, M., Good, M. F., & Kotiw, M. (2021). Rheumatic heart disease: A review of the current status of global research activity. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 20, Issue 2). Elsevier B.V.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102740>

Drăgoescu, A. N., Pădureanu, V., Stănculescu, A. D., Chiuțu, L. C., Tomescu, P., Geormăneanu, C., Pădureanu, R., Iovănescu, V. F., Ungureanu, B. S., Pănuș, A., & Drăgoescu, O. P. (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010075>

Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>

Gumpangseth, T., Mahakkanukrauh, P., & Das, S. (2019). Gross age-related changes and diseases in human heart valves. *Anatomy and Cell Biology*, 52(1), 25–33. <https://doi.org/10.5115/acb.2019.52.1.25>

Ian Rusted, B. E., Scheifley, C. H., & Edwards, J. E. (n.d.). *Studies of the Mitral Valve II. Certain Anatomic Features of the Mitral Valve and Associated Structures in Mitral Stenosis*. <http://circ.ahajournals.org/>

Kim, J. Y., Kim, S. H., Myong, J. P., Choi, Y., Hwang, Y. M., Kim, T. S., Kim, J. H., Jang, S. W., Oh, Y. S., & Lee, M. Y. (2020). Ten-year trends in the incidence, treatment and outcomes of patients with mitral stenosis in Korea. *Heart*, 106(10), 746–750. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315883>

Kosasih, A. (2020). *Optimalisasi Pemeriksaan Hematologi dalam Manajemen DBD dan COVID-19*.

Lilyasari, O., Prakoso, R., Kurniawati, Y., Roebiono, P. S., Rahajoe, A. U., Sakidjan, I., & Harimurti, G. M. (2020). Clinical Profile and Management of Rheumatic Heart Disease in Children and Young Adults at a Tertiary Cardiac Center in Indonesia. *Frontiers in Surgery*, 7. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.00047>

Lo, M. W., & Woodruff, T. M. (2020). Complement: Bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation. In *Journal of Leukocyte Biology* (Vol. 108, Issue 1, pp. 339–351). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0220-270R>

Lome, S. (2017, April 17). *Mitral Stenosis - Physical Examination*.

Nakayama, H., & Otsu, K. (2013). Translation of hemodynamic stress to sterile inflammation in the heart. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 24, Issue 11, pp. 546–553). <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.06.004>

Nasrani, L. (2022). Hubungan neutrophil-lymphocyte ratio, absolute lymphocyte count, dan platelet lymphocyte ratio terhadap derajat keparahan COVID-19. *Intisari Sains Medis*, 13(1), 127–130. <https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1241>

Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., rwin, J. P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, ric V., Mack, M., McLeod, C., O’Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., Thompson, A., & Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. In *Circulation* (Vol. 143, Issue 5). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923>

Polat, N., Yildiz, A., Yuksel, M., Bilik, M. Z., Aydin, M., Acet, H., Akil, M. A., Oylumlu, M., Kaya, H., Ertas, F., & Cil, H. (2014). Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(8), 793–798. <https://doi.org/10.1177/1076029613514131>

Rajane Harvey, B. M., Irene Ferrer, M., Samet, P., Bader, R. A., Bader, M. E., & Richards, D. W. (n.d.). *Mechanical and Myocardial Factors in Rheumatic Heart Disease with Mitral Stenosis*. <http://circ.ahajournals.org/>

Sasmita, B. R., Zhu, Y., Gan, H., Hu, X., Xue, Y., Xiang, Z., Huang, B., & Luo, S. (2021). Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A cohort study. *International Journal of Clinical Practice*, 75(10). <https://doi.org/10.1111/ijcp.14655>

Seaoud, E., Mohamed, A. A. H. A., & Elkot, M. A. (2020). The Role of the Platelet/Lymphocyte Ratio and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting High-Risk Heart Score in Patients Admitted with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Pulse*, 8(1–2), 66–74. <https://doi.org/10.1159/000508592>

Shah, S. N., & Sharma, S. (2024). *Mitral Stenosis*.

Silbiger, J. J. (2021). Advances in Rheumatic Mitral Stenosis: Echocardiographic, Pathophysiologic, and Hemodynamic Considerations. In *Journal of the American Society of Echocardiography* (Vol. 34, Issue 7, pp. 709-722.e1). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.02.015>

Simadibrata, D. M., Calvin, J., Wijaya, A. D., & Ibrahim, N. A. A. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 42, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>

Tamaki, S., Nagai, Y., Shutta, R., Masuda, D., Yamashita, S., Seo, M., Yamada, T., Nakagawa, A., Yasumura, Y., Nakagawa, Y., Yano, M., Hayashi, T., Hikoso, S., Nakatani, D., Sotomi, Y., & Sakata, Y. (2023). Combination of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as a Novel Predictor of Cardiac Death in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *Journal of the American Heart Association*, 12(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026326>

Tito, D. J., & Yanni, M. (2020). *Perubahan Morfologi Katup Mitral Pada Demam Rematik Akut Dan Penyakit Jantung Rematik* (Vol. 5, Issue 2).

Wu, L., Zou, S., Wang, C., Tan, X., & Yu, M. (2019). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1110-7>

Youssef, G. (2021). Valvular heart diseases in women. In *Egyptian Heart Journal* (Vol. 73, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00184-3>

Zahorec, R. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*, 122(7), 474–488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_07

LAMPIRAN

Lampiran 1: Surat Keterangan Persetujuan Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
Jalan Kalimantan 37, Kampus Tegal Boto, Jember 68121
Telepon: (0331) 324446, 337877, Faksimile: (0331) 324446
Laman: fk.unej.ac.id, Email: fk@unej.ac.id, Email: kepk.fk@unej.ac.id

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK ETHICAL APPROVAL

Nomor: **4771**/UN25.1.10.2/KE/2024

Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

Hubungan Derajat Keparahan Rheumatic Heart Disease Stenosis Mitral Dengan Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio Pada Pasien Rawat Inap Di Rsd Dr. Soebandi Jember

Correlation Between The Severity Of Rheumatic Heart Disease Mitral Stenosis And Neutrophil Lymphocyte Ratio Values In Inpatient At Rsd Dr. Soebandi Jember

Peneliti Utama	: Angelica Larasari Melati Putri
<i>Name of the principal investigator</i>	
NIM/NIP	: 192010101121
Nama Institusi	: Fakultas Kedokteran Universitas Jember
<i>Name of institution</i>	

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Masa berlaku persetujuan etik ini 1 tahun
The validity period of this ethical approval is 1 year

Jember, **07 NOV 2024**
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan

dr. Yusuf Munawaroh Aziz, M.Biomed
NIP. 198903132014042002

Tanggapan Anggota Komisi Etik

Peneliti : Angelica Larasari Melati Putri
 NIM/NIP : 192010101121
 Judul Penelitian : Hubungan Derajat Keparahan Rheumatic Heart Disease Stenosis Mitral Dengan Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio Pada Pasien Rawat Inap Di RSD Dr. Soebandi Jember

Review protokol etik :

Berdasarkan pertimbangan 3 prinsip etika, 7 standar, dan 25 butir pedoman etik penelitian pada manusia oleh CIOMS-WHO. Serta berdasarkan pedoman Guide For The Care And Use Of Laboratory Animal (1996). Maka pertimbangan etik untuk penelitian dengan judul tersebut diatas adalah:

1. Indikator Standar Nilai Sosial/Klinis : Layak Etik
 2. Indikator Standar Nilai Ilmiah : Layak Etik
Saran: Perkiraan jumlah sampel yang diteliti bisa dituliskan di protokol atau proposal penelitian. Pemilihan sampel harap dilakukan sesuai kriteria yang telah ditentukan.
 3. Indikator Standar Pemerataan Beban dan Manfaat : Layak Etik
 4. Indikator Standar Potensi Manfaat dan Risiko : Layak Etik
 5. Indikator Standar Bujukan/ Eksploitasi/ Inducement (*undue*) : Layak Etik
 Data Sekunder
 6. Indikator Standar Rahasia dan Privacy : Layak Etik
Saran: Data pasien (hard dan soft file) harap disimpan dengan baik dan data yang digunakan hanya yang berhubungan dengan penelitian saja
 7. Indikator Standar Informed Consent : Layak Etik
Saran : Data sekunder. Tetap mengajukan izin penggunaan data ke instansi yang berwenang
 8. Kesimpulan Hasil Telaah: Disetujui sesuai usulan, tanpa revisi
- Kesimpulan : Penelitian dapat dilanjutkan dengan syarat mematuhi pertimbangan etik tersebut diatas.



Mengetahui
 Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed
 NIP. 198903132014042002

Lampiran 2: Surat Izin Penelitian RSD dr. Soebandi Jember



PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
RUMAH SAKIT DAERAH dr. SOEBANDI

Jl. dr. Soebandi No. 124 Telp. (0331) 487441 – 487564
Fax. (0331) 487564 E-mail: rsd.soebandi@jemberkab.go.id
Website: rsddrsoebandi.jemberkab.go.id Kode Pos: 68111
JEMBER – 68111

Jember, 9 Desember 2024

Nomor : 423.4/5882/610/2024
Sifat : Penting
Lampiran : -
Perihal : Ijin Penelitian

Kepada Yth :
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Di

JEMBER

Menindak lanjuti surat permohonan Saudara tanggal 18 November 2024 Nomor : 2466/UN25.1.10/DT.00.00/2024 seperti pada pokok surat, dengan ini disampaikan bahwa pada prinsipnya kami menyetujui permohonan saudara untuk melakukan penelitian di RSD dr. Soebandi, kepada :

Nama : Angelica Larasari Melati Putri
NIM : 192010101121
Fakultas : Kedokteran Universitas Jember
Judul Penelitian : Hubungan Derajat Keparahan *Rheumatic Heart Disease Stenosis* Mitra dengan Nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* pada pasien Rawat Inap di RSD dr Soebandi Jember.

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi dengan Bidang Diklat.

Demikian atas perhatiannya disampaikan terima kasih.


Pit.DIREKTUR
dr. LILIK LAILIYAH, M.Kes
Pembina Tingkat I
NIP 196510281996022001

Lampiran 3: Surat Rekomendasi Penelitian BAKESBANGPOL

11/21/24, 8:18 PM J-KREP - JEMBER KESBANGPOL REKOMENDASI PENELITIAN - BAKESBANGPOL - KABUPATEN JEMBER



PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
BADAN KESATUAN BANGSA DAN POLITIK
 Jalan Letjen S Parman No. 89 Telp. 337853 Jember

Kepada
Yth. Sdr. Dir RSD dr. Soebandi Kab.Jember
di -
Jember

SURAT REKOMENDASI
 Nomor : 074/3572/415/2024

Tentang
PENELITIAN

Dasar:

: 1. Permendagri RI Nomor 7 Tahun 2014 tentang Perubahan atas Permendagri RI Nomor 64 Tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi Penelitian
 2. Peraturan Bupati Jember No. 46 Tahun 2014 tentang Pedoman Penerbitan Surat Rekomendasi Penelitian Kabupaten Jember

Memperhatikan

: Surat Fakultas Kedokteran Universitas Jember, 18 November 2024, Nomor: 2466/UN25.1.10/DT.00.00/2024, Perihal: Permohonan Perizinan Penelitian

MEREKOMENDASIKAN

Nama

: Angelica Larasari Melati Putri

NIM

: 3402126606010001/192010101121

Daftar Tim

: -

Instansi

: Universitas Jember/Kedokteran/Pendidikan Dokter

Alamat

: Jalan Kalimantan 37 Kampus Tegal Boto Jember 68121

Keperluan

: Melaksanakan kegiatan penelitian *dengan judul/terkait* Hubungan Derajat Keparahan Rheumatic Heart Disease Stenosis Mitral dengan Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio pada Pasien Rawat Inap di RSD dr. Soebandi Jember

Lokasi

: Rumah Sakit Daerah dr. Soebandi Jember

Waktu Kegiatan

: 20 November 2024 s/d 31 Desember 2024

Apabila tidak bertentangan dengan kewenangan dan ketentuan yang berlaku, diharapkan Saudara memberi bantuan tempat dan atau data seperlunya untuk kegiatan dimaksud.

- Kegiatan dimaksud benar-benar untuk kepentingan Pendidikan.
- Tidak dibenarkan melakukan aktivitas politik.
- Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan.

Demikian atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terimakasih.

Ditetapkan di : Jember
 Tanggal : 19 November 2024
**KEPALA BAKESBANG DAN POLITIK
 KABUPATEN JEMBER**
 Ditandatangani secara elektronik



j-krep.jemberkab.go.id

Drs. SIGIT AKBARI, M.Si.
PEMBINA UTAMA MUDA
NIP. 19650309 198602 1 002

Tembusan :

- Yth. Sdr. 1.Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember
- Yang bersangkutan

<https://j-krep.jemberkab.go.id> 1/1

Lampiran 4: Lembar Pengisian Data

1. Nama Pasien					
2. No. Rekam Medis					
3. Jenis Kelamin a. Laki-laki b. Perempuan		4. Umur tahun	7. Tanggal MRS		
			8. Tanggal KRS		
			9. Lama Rawat		
10. Diagnosis					
9. Derajat Keparahan			11. Nilai NLR		
Ringan	Sedang	Berat	Neutrofil	Limfosit	
KRITERIA EKSKLUSI					
12. Penyakit Infeksi			13. Penyakit Inflamasi		
Daftar Penyakit	Ya	Tidak	Daftar Penyakit	Ya	Tidak
a. HIV b. COVID-19 c. TBC d. Pneumonia e. Sepsis f. <u>Apendisitis</u> g. Lainnya			a. DM b. SLE c. Kanker d. Stroke e. Lainnya		
14. Penyakit Kelainan Darah dan koagulasi			15. Riwayat Konsumsi Obat		
Daftar Penyakit	Ya	Tidak	Daftar Obat	Ya	Tidak
a. Leukemia b. Limfoma c. Mielofibrosis d. Trauma akut e. ITP f. DVT g. DIC h. Lainnya ...			a. Steroid • Betametason • Dexametason • Metilprednisolon • Hidrokortison • Prednison • Lainnya		

Lampiran 5: Rekapitulasi Data Penelitian

1	Kode sampel	Koding Sex	Usia	Derajat Kepar	Nilai Neutrofil	Nilai Limfosit	NLR		
2	MTS-001	2	53	3	76,5	13,8	5,543478261	Meningkat	3
3	MTS-002	2	29	3	75	19	3,947368421	Meningkat	3
4	MTS-003	1	22	1	37	24	1,541666667	Normal	2
5	MTS-004	1	49	1	53	34	1,558823529	Normal	2
6	MTS-005	2	58	2	63	35	1,8	Normal	2
7	MTS-006	1	57	2	70	21	3,333333333	Meningkat	3
8	MTS-007	1	44	3	69	24	2,875	Normal	3
9	MTS-008	2	34	3	88	16	5,5	Meningkat	3
10	MTS-009	1	26	2	55	21	2,619047619	Normal	3
11	MTS-010	2	24	2	72	19	3,789473684	Meningkat	3
12	MTS-011	2	44	2	67	25	2,68	Normal	3
13	MTS-012	1	45	3	54	41	1,317073171	Normal	2
14	MTS-013	2	50	3	73	6	12,16666667	Meningkat	3
15	MTS-014	2	50	3	65	23	2,826086957	Normal	3
16	MTS-015	1	59	2	63	15	4,2	Meningkat	3
17	MTS-016	2	27	1	53	42	1,261904762	Normal	2
18	MTS-017	1	46	3	44	14	3,142857143	Meningkat	3
19	MTS-018	2	28	2	74	20	3,7	Meningkat	3
20	MTS-019	1	21	1	24	20	1,2	Normal	2
21	MTS-020	2	54	2	78	16	4,875	Meningkat	3
22	MTS-021	1	46	2	91	22	4,136363636	Meningkat	3
23	MTS-022	1	42	3	64	34	1,882352941	Normal	2
24	MTS-023	2	27	2	71	24	2,958333333	Normal	3
25	MTS-024	1	42	3	34	11	3,090909091	Meningkat	3
26	MTS-025	2	20	1	55	53	1,037735849	Normal	2
27	MTS-026	1	32	3	77	15	5,133333333	Meningkat	3
28	MTS-027	1	55	1	42	40	1,05	Normal	2
29	MTS-028	2	56	3	78	14	5,571428571	Meningkat	3
30	MTS-029	2	30	3	39	12	3,25	Meningkat	3
31	MTS-030	2	36	2	56	34	1,647058824	Normal	2
32	MTS-031	2	37	2	57	37	1,540540541	Normal	2
33	MTS-032	2	53	3	76	13	5,846153846	Meningkat	3
34	MTS-033	1	28	3	75	11	6,818181818	Meningkat	3
35	MTS-034	1	36	3	65	21	3,095238095	Meningkat	3
36	MTS-035	2	53	3	85	10	8,5	Meningkat	3
37	MTS-036	1	33	2	64	36	1,777777778	Normal	2
38									
39		dewasa	21						
40		pra lansia	15						

Lampiran 6: Analisis Data SPSS

Jenis_Kelamin					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-Laki	17	47.2	47.2	47.2
	Perempuan	19	52.8	52.8	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Derajat_Keparahan					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ringan	6	16.7	16.7	16.7
	Sedang	13	36.1	36.1	52.8
	Berat	17	47.2	47.2	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Jenis_Kelamin * Derajat_Keparahan Crosstabulation

			Derajat_Keparahan			
			Ringan	Sedang	Berat	Total
Jenis_Kelamin	Laki-laki	Count	4	5	8	17
		% within	23.5%	29.4%	47.1%	100.0%
		Jenis_Kelamin				
		% of Total	11.1%	13.9%	22.2%	47.2%
	Perempuan	Count	2	8	9	19
		% within	10.5%	42.1%	47.4%	100.0%
		Jenis_Kelamin				
		% of Total	5.6%	22.2%	25.0%	52.8%
Total		Count	6	13	17	36

	% within	16.7%	36.1%	47.2%	100.0%
	Jenis_Kelamin				
	% of Total	16.7%	36.1%	47.2%	100.0%

Derajat_Keparahan * Nilai_NLR Crosstabulation

			Nilai_NLR		Total
			Normal	Meningkat	
Derajat_Keparahan	Ringan	Count	6	0	6
		% within Derajat_Keparahan	100.0%	0.0%	100.0%
		% of Total	16.7%	0.0%	16.7%
	Sedang	Count	4	9	13
		% within Derajat_Keparahan	30.8%	69.2%	100.0%
		% of Total	11.1%	25.0%	36.1%
	Berat	Count	2	15	17
		% within Derajat_Keparahan	11.8%	88.2%	100.0%
		% of Total	5.6%	41.7%	47.2%
	Total	Count	12	24	36
		% within Derajat_Keparahan	33.3%	66.7%	100.0%
		% of Total	33.3%	66.7%	100.0%

Correlations

			Derajat_Keparahan	Nilai_NLR
Spearman's rho	Derajat_Keparahan	Correlation Coefficient	1.000	.574**
		Sig. (1-tailed)	.	.000
		N	36	36
	Nilai_NLR	Correlation Coefficient	.574**	1.000
		Sig. (1-tailed)	.000	.
		N	36	36

** . Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

Statistics

Nilai NLR

N	Valid	36
	Missing	0
Mean		3.5337
Median		3.0931
Mode		1.04 ^a
Std. Deviation		2.32036
Range		11.13
Minimum		1.04
Maximum		12.17

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown