

TESIS

**NILAI RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR
PROGNOSTIK PADA LUDWIG’S ANGINA**



OLEH:

**RULI SAKAROZI, dr.
NIM. 012115653060**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

TESIS

**NILAI RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR
PROGNOSTIK PADA LUDWIG’S ANGINA**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik
dalam

Program Studi ILMU KEDOKTERAN KLINIK

Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

OLEH:

**RULI SAKAROZI, dr.
NIM. 012115653060**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ruli Sakarozi, dr.

NIM : 012115653060

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul Teis : Nilai Rasio Neutrofil – Limfosit Sebagai Prediktor Prognostik
Pada Ludwig's Angina.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini asli (hasil karya sendiri), bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapat gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasi orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar Pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga Surabaya.

Surabaya, 24 Maret 2022



Ruli Sakarozi, dr

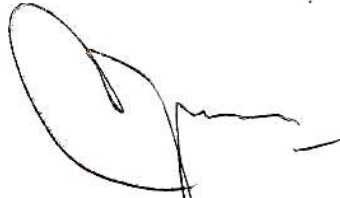
NIM. 012115653060

HALAMAN PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 24 MARET 2022

Oleh :

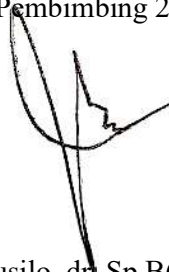
Pembimbing 1



Dr. Maryono Dwi Wibowo, dr. Sp.B(K)KL

NIP. 19691115 200904 1 001

Pembimbing 2



Dwi Hari Susilo, dr. Sp.B(K)Onk-KL

NIP. 19720805 199903 1 002

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)

NIP. 19650227 99003 1 010

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji

Pada tanggal 24 Maret 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. Desak Gede Agung Suprabawati, dr., Sp.B(K)Onk

Anggota :

1. Dr. Marjono Dwi Wibowo., dr., Sp.B(K)KL
2. Dwi Hari Susilo, dr., Sp.B(K)Onk-KL
3. Dr. Iswinarno Doso S., dr., Sp.BP-RE(K)
4. Edwin Danardono., dr., Sp.B(K)BD

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI TESIS

Nama : Ruli Sakarozi

NIM : 012115653060

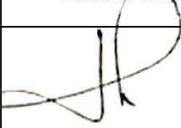
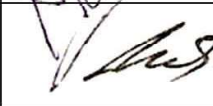
Judul : Nilai Rasio Neutrofil – Limfosit Sebagai Prediktor Prognostik
Pada Ludwig's Angina.

Tesis ini diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
UNIVERSITAS AIRLANGGA

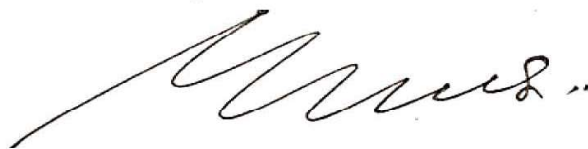
Pada tanggal 24 Maret 2022

TIM PENGUJI

No	Nama	Tanda Tangan
1	Dr. Desak Gede Agung Suprabawati, dr., Sp.B(K)Onk (Ketua Sidang)	
2	Dr. Marjono Dwi Wibowo., dr., Sp.B(K)KL (Pembimbing I)	
3	Dwi Hari Susilo, dr., Sp.B(K)Onk-KL (Pembimbing II)	
4	Dr. Iswinarno Doso S., dr. Sp.BP-RE(K) (Penguji)	
5	Edwin Danardono, dr., Sp.B(K)BD (Penguji)	

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Bedah,



Edwin Danardono, dr., Sp.B(K)BD

NIP. 19750104 200812 1 005

Penulis,



Ruli Sakarozi, dr

NIM. 012115653060

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademika Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ruli Sakarozzi, dr
NIM : 012115653060
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Departemen : Ilmu Bedah
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga “**Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Nonexclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**NILAI RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR
PROGNOSTIK PADA LUDWIG’S ANGINA**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 24 Maret 2022



Ruli Sakarozzi, dr
NIM. 012115653060

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“NILAI RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR PROGNOSTIK PADA LUDWIG’S ANGINA”** dengan baik.

Tesis ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Saya menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu dengan rasa rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini menjadi lebih baik.

Selama proses penyusunan laporan penelitian ini, banyak pihak yang ikut terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam terselesaikannya penelitian ini. Untuk itu, dengan segenap kerendahan hati ini perkenankanlah saya menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu, yaitu :

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialis dalam bidang studi Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

3. Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya sehingga dapat bekerja sekaligus menimba ilmu di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
4. Dr. Sahudi, dr., SpB (K) KL, selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala fasilitas, dukungan dan doa yang senantiasa diberikan kepada saya selama masa pendidikan saya dan atas segala bantuannya sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
5. Edwin Danardono, dr, Sp.B(K)BD, selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah atas kesabaran beliau dalam memberikan arahan dan dorongan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya serta menanamkan disiplin yang tinggi selama saya menempuh pendidikan.
6. Dr. Marjono Dwi Wibowo, dr., Sp.B(K)KL dan dr. Dwi Hari Susilo, Sp.B(K)Onk-KL, selaku pembimbing, atas ketekunan, kesabaran, dan ketelitian dalam memberikan arahan dalam menyelesaikan tesis saya.
7. H. Sahnun, SH dan Hj. Rubaiyah, S.Pd, selaku kedua orang tua saya, yang saya cintai dan saya banggakan, atas segala doa yang tidak pernah putus, dukungan dan kesabarannya dalam menemani saya dalam menempuh masa Pendidikan spesialis.
8. Dian Astriana, S.Pd., selaku pendamping hidup saya yang saya cintai serta anak saya Maulana Lazuardi Ardiansakarozi atas segala kesabaran dan ketulusan dalam mendukung, menemani dan memberikan semangat pada saya hingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.
9. PPDS Bedah Angkatan Januari 2018 selaku saudara seperjuangan saya dalam menempuh pendidikan program studi ilmu bedah ini, atas segala

dukungan dan dorongan yang tiada henti dalam suka dan duka sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.

10. Seluruh staf pengajar, sekretariat, dan administrasi SMF/Departemen Ilmu Bedah FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memfasilitasi dan memberikan kemudahan pada tesis saya.
11. Seluruh teman sejawat PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan khususnya seluruh anggota keluarga PRABU Surabaya atas segala dukungan dan doanya.
12. Seluruh teman sejawat/rekan residen, paramedik, dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak membantu dalam jalinan kerjasama yang baik.
13. Semua pihak yang membantu kelancaran penelitian ini serta ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada seluruh pasien yang telah memberikan peranan besar dalam penelitian ini.

Akhir kata, saya menyadari bahwa laporan penelitian ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati saya mengharap kritik dan saran yang membangun agar penelitian ini dapat menjadi lebih baik di kemudian hari. Saya mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya bagi semua pihak yang terlibat dalam penyusunan laporan penelitian ini.

Surabaya, 24 maret 2022



Ruli Sakarozzi., dr

ABSTRAK

NILAI RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR PROGNOSTIK PADA LUDWIG'S ANGINA

Ruli Sakarozzi¹, Dwi Hari Susilo², Marjono Dwi Wibowo²

¹Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

²Divisi Bedah Kepala-Leher, Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Latar Belakang: Ludwig's Angina adalah infeksi pada rongga submandibular berupa selulitis yang berkembang dengan cepat dan berpotensi mengancam jiwa. Neutrofil dan limfosit berperan penting dalam proses infeksi ini. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) adalah biomarker sederhana untuk mengevaluasi inflamasi sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan antara NLR dan berbagai parameter prognostik pada pasien dengan Angina Ludwig.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian kohort retrospektif. Data pasien dikumpulkan dari rekam medis. Variabel independen pada penelitian ini adalah nilai NLR dan variabel dependennya adalah faktor prognostik dari Ludwig's Angina. Nilai *cutoff* NLR dihitung menggunakan kurva *receiver operating characteristic (ROC)*. Data yang terkumpul akan diuji menggunakan *Chi-square test* dan *Spearman rank correlation test* yang terintegrasi dalam *software* SPSS.

Hasil: Kami mendapatkan sebanyak 96 pasien dengan Ludwig's angina, terdiri dari 36 perempuan dan 60 laki-laki. Terdapat 19 pasien dengan derajat berat, 69 dengan derajat sedang, dan 8 dengan derajat ringan. Nilai NLR dibagi secara kategoris menjadi NLR rendah dan NLR tinggi menggunakan nilai cut-off 16,86. Terdapat 49 pasien (51%) dengan NLR rendah dan 47 pasien (49%) dengan NLR tinggi. Didapatkan hubungan yang signifikan antara NLR dengan derajat keparahan, lama perawatan, dan kematian pada pasien Ludwig's Angina ($P = 0,032$, $P = 0,002$, dan $P = 0,026$, secara berurutan). Analisis kelangsungan hidup menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup kelompok NLR tinggi secara signifikan lebih rendah daripada kelompok NLR rendah ($P = 0,009$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan derajat keparahan, kelangsungan hidup, dan lama perawatan pada pasien Ludwig's Angina.

Kata Kunci : Ludwig's Angina, Rasio Neutrofil – Limfosit, Faktor Prognostik, survival

ABSTRACT

THE USE OF NEUTROPHIL – LYMPHOCYTE RATIO AS A POTENTIAL BIOMARKER TO PREDICT THE PROGNOSIS OF LUDWIG'S ANGINA PATIENTS

Ruli Sakarozi¹, Maryono Dwi Wibowo², Dwi Hari Susilo²

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga-Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

²Head and Neck Surgery Division, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga-Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

Background: Ludwig's angina is an infection of the submandibular cavity in the form of cellulitis that is rapidly progressive and potentially life-threatening. Neutrophils and lymphocytes play an important role in this infection process. Neutrophil-lymphocyte Ratio (NLR) is a simple biomarker to evaluate systemic inflammation. We aimed to determine the association between NLR and various prognostic parameters in patients with Ludwig's Angina.

Material and Methods: This is a retrospective cohort study. Patients' data were collected from the medical records. The cutoff value was calculated using receiver operating characteristics curve. Cutoff value for NLR was calculated using receiver operating characteristics analysis.

Results: We recruited a total of 96 patients. NLR values are divided categorically into low NLR and high NLR using a cut-off value of 16.86. There were 49 patients (51%) with low NLR and 47 patients (49%) with high NLR. There was a significant relationship between NLR with severity, length of stay, and mortality in Ludwig's angina patients ($P = 0.032$, $P = 0.002$, and $P = 0.026$, respectively). Survival analysis showed that the survival rate of the high NLR group was significantly lower than that of the low NLR group ($P = 0.009$).

Conclusion: There were a significant relationship between NLR with the severity grading, survival, and the length of stay in patients with Ludwig's Angina.

Keywords: Ludwig's Angina, neutrophil-lymphocyte ratio, prognostic predictor, survival

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
LEMBAR PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI TESIS	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
ABSTRAK	xi
<i>ABSTRACT</i>	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat klinis.....	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1 Ludwig's Angina.....	6
2.1.1 Definisi Ludwig's Angina.....	6
2.1.2 Epidemiologi Ludwig's Angina.....	7
2.1.3 Etiologi Ludwig's Angina.....	8
2.1.4 Patofisiologi Ludwig's Angina	9
2.1.5 Diagnosis	11

2.1.6 Pemeriksaan penunjang	12
2.1.7 Tatalaksana	17
2.1.8 Prognostik	22
2.2 Inflamasi pada Ludwig's Angina.....	24
2.2.1 Neutrofil pada Ludwig's Angina.....	26
2.2.2 Limfosit pada Ludwig's Angina	27
2.3 Rasio Neutrofil Limfosit pada Ludwig's Angina	28
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	31
3.1 Kerangka Konseptual.....	31
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	32
3.3 Hipotesis Penelitian.....	33
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	34
4.1 Jenis Rancangan Penelitian.....	34
4.2 Populasi Penelitian.....	34
4.3 Sampel Penelitian.....	34
4.3.1 Besar sampel.....	34
4.3.2 Teknik pengambilan sampel	35
4.4 Kriteria Penelitian	35
4.4.1 Kriteria inklusi.....	35
4.4.2 Kriteria eksklusi	35
4.5 Variabel Penelitian.....	35
4.6 Definisi Operasional Variabel	36
4.7 Prosedur Penelitian.....	37
4.7.1 Pengumpulan data	37
4.7.2 Analisis data	38
4.8 Kerangka Operasional	38
4.9 Lokasi, Waktu dan Jadwal Penelitian	39
4.9.1 Lokasi penelitian	39
4.9.2 Waktu penelitian	39
4.9.3 Jadwal penelitian	39
4.10 Biaya Penelitian	39

BAB 5 HASIL PENELITIAN	40
5.1 Deskripsi Data Penelitian	40
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	40
5.3 Hubungan NLR dan Tingkat Keparahan	43
5.4 Hubungan NLR dan Lama Perawatan	45
5.5 Hubungan NLR dan Mortalitas	46
BAB 6 PEMBAHASAN	49
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Faktor Resiko Terjadinya Ludwig's Angina.....	8
Tabel 2.2.	Rekomendasi Antibiotik untuk Ludwig's Angina.....	19
Tabel 2.3.	Skor Severitas Infeksi Odontogenik.....	23
Tabel 4.1.	Jadwal Penelitian.....	39
Tabel 5.1.	Frekuensi dan Presentase Variabel NLR.....	40
Tabel 5.2.	Frekuensi dan Presentase Variabel Tingkat Keparahan....	42
Tabel 5.3.	Frekuensi dan Presentase Variabel Lama Perawatan.....	42
Tabel 5.4.	Frekuensi dan Presentase Variabel Mortalitas.....	43
Tabel 5.5.	Analisis Hubungan NLR dan Tingkat Keparahan.....	43
Tabel 5.6.	Analisis Hubungan NLR dan Lama Perawatan.....	45
Tabel 5.7.	Analisis Hubungan NLR dan Mortalitas.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	(A) Gambaran Klinis Tampak Samping, Dan (B,C) Rontgen Leher Dan Jaringan Lunak Menunjukkan Gambaran Gelembung Udara Di Bagian Anterior Leher Dan Trakea Menyimpang Ke Kiri, Indikasi Abses Pada Faring Lateral Kanan.....	14
Gambar 2.2.	Gambaran Edema Jaringan Submandibula pada CT Scan & X-Ray	16
Gambar 2.3.	Irisan Sagital Dari Leher CT Scan Dengan Kontras Menunjukkan Sublingual, Submental, Dan Daerah Peningkatan Submandibular Dengan Karakteristik Pengumpulan Cairan (Panah) Pada Ludwig's Angina.....	16
Gambar 2.4.	Pasien Post Operasi Terpasang Drain dan Tracheostomi	20
Gambar 2.5.	(A) Aspirasi Jarum Pus, (B) Insisi Dan Drainase Bilateral, (C) Pemasangan Penrose Drain Pada Area Submandibular Dan Submental, (D) Pemasangan Penrose Drain Pada Area Sublingual, (E,F) Kondisi Paska Operasi.....	22
Gambar 3.1.	Diagram Kerangka Konseptual	31
Gambar 4.1.	Diagram Kerangka Operasional	38
Gambar 5.1.	Kurva ROC Nilai Rasio Neutrofil Limfosit	41
Gambar 5.2.	Kurva Survival Kaplan Meier berdasarkan derajat keparahan/severitas penyakit Ludwig's Angina	44
Gambar 5.3.	Kurva Survival Kaplan Meier berdasarkan Tinggi dan Rendah NLR	47

DAFTAR SINGKATAN

AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CD4	: <i>Cluster of differentiation 4</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT Scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DNSI	: <i>Deep Neck Space Infection</i>
GCSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GMCSF	: <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
IV	: <i>Intra Vena</i>
LA	: <i>Ludwig's Angina</i>
MLR	: <i>Mixed Lymphocyte Reaction</i>
MRSA	: <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
NCLR	: <i>Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio</i>
NKT	: <i>Natural Killer T Cells</i>
NLR	: <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>
NOD	: <i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain</i>
NPV	: <i>Negative Predictive Value</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>

ROC	: <i>Receiver Operating</i>
SIRS	: <i>Sistemic Inflammatory Respone Syndrome</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WBC	: <i>White Blood Cell</i>