HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DEWASA

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

ARIEL KURNIA FAHLEVI, 030002300011

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

Bidang Ilmu : Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

JUDUL

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DEWASA

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Ariel Kurnia Fahlevi, 030002300011

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DEWASA

Nama mahasiswa: Ariel Kurnia Fahlevi

NIM: 030002300011

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, Tanggal 29 Juni 2026

Pembimbing

dr. Jihan Samira, M.Pd.Ked, SpMK

NIK: 2603/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN HASIL KULTUR DARAH PADA PASIEN SEPSIS DEWASA

Nama mahasiswa: Ariel Kurnia Fahlevi

NIM 030002300011

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, Tanggal 29 Juni 2026

Ketua Penguji

Nama : dr. Nany Hairunisa, MCHSc ……

NIK : 3676/USAKTI

Anggota Penguji I

Nama : dr. Jihan Samira, M.Pd.Ked, SpMK ……

NIK : 2603/USAKTI

Anggota Penguji II

Nama : dr. Meiriani Sari MSc, SpA, AIFO-K ……

NIK : 3215/USAKTI

Jakarta, ….....…2026

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr.dr. Yenny, Sp.FK
NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Ariel Kurnia Fahlevi
NIM	: 030002300011
Program Studi	: Pendidikan Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jl. Tawakal 7 No.2A, Tomang, Grogol Petamburan, Jakarta Barat.
Telepon / mobile	: 082184839596
E-mail	: 030002300011@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: Hubungan Rasio Netrofil Limfosit dengan Hasil Kultur Darah pada Pasien Sepsis Dewasa

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, ...Juni 2026



Ariel Kurnia Fahlevi

NIM 030002300011

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ii
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI DAN DEKAN iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN iv
DAFTAR ISI v
DAFTAR TABEL vii
DAFTAR GAMBAR viii
DAFTAR LAMPIRAN ix
DAFTAR ARTI SINGKATAN x

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 2
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat Penelitian 3
1.5.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Manfaat bagi profesi/institusi 3
1.5.3 Manfaat bagi masyarakat umum 3

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 4
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 Sepsis 4
2.1.1.1 Definisi Sepsis 4
2.1.1.2 Epidemiologi Sepsis 4
2.1.1.3 Etiologi Sepsis 4
2.1.1.4 Faktor Risiko Sepsis 5
2.1.1.5 Patofisiologi Sepsis 7
2.1.1.6 Penegakan Diagnosis Sepsis 8
2.1.2 Kultur Darah 9
2.1.2.1 Definisi Kultur Darah 9
2.1.2.2 Indikasi dan Tujuan Kultur Darah 9
2.1.2.3 Interpretasi Hasil Kultur Darah 10
2.1.2.4 Faktor yang Memengaruhi Hasil Kultur Darah 10
2.1.3 Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) 11
2.1.3.1 Neutrofil 11
2.1.3.2 Limfosit 11
2.1.3.3 Definisi Rasio Neutrofil Limfosit 12
2.1.3.4 Interpretasi Nilai Rasio Neutrofil Limfosit 12
2.1.3.5 Perubahan Rasio Neutrofil Limfosit pada Sepsis 13

2.1.3.6 Faktor yang Mempengaruhi Rasio Neutrofil Limfosit 13
2.1.4 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Hasil Kultur Darah pada Pasien Sepsis 14
2.2 Ringkasan pustaka 16
2.3 Kerangka teori 18

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 19
3.2 Variabel Penelitian 19
3.2.1 Variabel bebas 19
3.2.1 Variabel tergantung 19
3.3 Definisi operasional 20

BAB IV METODE 22
4.1 Desain 22
4.2 Lokasi dan waktu 22
4.3 Populasi dan subjek 22
4.3.1 Populasi 22
4.3.1.1 Populasi target 22
4.3.1.2 Populasi terjangkau 22
4.3.2 Subjek 22
4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek 23
4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek 23
4.4 Pemilihan sampel 24
4.5 Bahan dan instrumen 24
4.6 Analisis statistik 25
4.6.1 Analisis Univariat 25
4.6.2 Analisis Bivariat 25
4.7 Alur kerja penelitian 26
4.8 Etika penelitian 27
4.9 Penjadwalan penelitian 27

DAFTAR PUSTAKA 28
LAMPIRAN 32

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komponen Skor SOFA 8
Tabel 2. Ringkasan pustaka..... 16
Tabel 3. Definisi operasional 20
Tabel 4. Penjadwalan pelaksanaan penelitian..... 27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori 18
Gambar 2. Kerangka konsep 19
Gambar 3. Alur kerja 26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Distribusi karakteristik subjek studi (n= …)..... 32
Lampiran 2. Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis dewasa 32

DAFTAR SINGKATAN

ALC	*Absolute Lymphocyte Count*
ANC	*Absolute Neutrophil Count*
FiO_2	*Fraction of Inspired Oxygen*
GCS	*Glasgow Coma Scale*
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
ICU	*Intensive Care Unit*
MAP	*Mean Arterial Pressure*
NETs	*Neutrophil Extracellular Traps*
PAMPs	*Pathogen-Associated Molecular Patterns*
PaO_2	*Partial Pressure of Oxygen*
PRRs	*Pattern Recognition Receptors*
qSOFA	*quick Sequential Organ Failure Assessment*
RNL	Rasio Neutrofil Limfosit
ROS	*Reactive Oxygen Species*
SOFA	*Sequential Organ Failure Assessment*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Sepsis merupakan kondisi klinis yang terjadi ketika infeksi memicu respons tubuh yang tidak terkontrol, sehingga menimbulkan disfungsi organ yang dapat mengancam jiwa.[1] Berdasarkan analisis *Global Burden of Disease* tahun 2021, diperkirakan terdapat sekitar 166 juta kasus sepsis secara global dan 21,4 juta kematian terkait sepsis.[2] Di Indonesia, data prevalensi sepsis yang akurat secara nasional masih terbatas. Penelitian yang melibatkan empat rumah sakit di Indonesia pada periode 2013–2016, melaporkan sebanyak 14.076 pasien sepsis, dengan mortalitas sebesar 58,3%.[3] Penelitian lain di *Intensive Care Unit* (ICU) rumah sakit swasta tipe B di Tangerang Selatan tahun 2020, melaporkan dari 274 pasien, terdapat 110 pasien dengan diagnosis sepsis atau syok septik, dengan mortalitas sebesar 37,7% pada sepsis tanpa syok septik dan 68,3% pada syok septik.[4]

Tingginya angka kejadian dan mortalitas tersebut menunjukan bahwa tatalaksana sepsis perlu dilakukan secara cepat dan tepat, termasuk dalam mengidentifikasi penyebab infeksi agar terapi yang diberikan lebih terarah.[1] Kultur darah merupakan pemeriksaan mikrobiologi yang dilakukan untuk mengidentifikasi adanya mikroorganisme dalam darah, serta membantu pemilihan terapi yang sesuai.[5] Namun, pemeriksaan kultur darah membutuhkan waktu yang relatif lama karena umumnya diikubasi hingga 5 hari sebelum dinyatakan negatif.[6] Selain itu, hasil kultur darah dapat dipengaruhi oleh pemberian antibiotik sebelum kultur, volume darah yang tidak memadai, dan kontaminasi sampel.[5,7,8]

Adanya berbagai keterbatasan tersebut menunjukan perlunya parameter laboratorium tambahan yang mudah diperoleh untuk membantu penilaian awal pasien sepsis. Salah satu parameter tersebut adalah rasio neutrofil limfosit (RNL), yaitu parameter yang diperoleh dengan membandingkan jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit pada pemeriksaan darah lengkap.[9] Pada kondisi sepsis, respons inflamasi sistemik dapat meningkatkan neutrofil dan menurunkan limfosit, sehingga nilai RNL meningkat.[10]

Sejumlah studi mengenai hubungan rasio neutrophil limfosit (RNL) dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis telah dilakukan, tetapi hasilnya masih bervariasi. Westerdijk *et al*. melaporkan bahwa nilai RNL pada pasien sepsis dengan bakteremia lebih tinggi dibandingkan pasien sepsis tanpa bakteremia.[11] Marik *et al*. juga menunjukkan bahwa RNL dapat memprediksi infeksi aliran darah pada pasien dengan dugaan sepsis.[12]

Namun, hasil yang berbeda dilaporkan oleh Rehman *et al*. menunjukkan bahwa perbedaan nilai RNL antara kultur darah positif dan negatif tidak bermakna secara statistik.[13] Pranggono *et al*. juga melaporkan bahwa kemampuan RNL dalam membedakan kultur positif dan negatif tergolong rendah.[14] Dengan adanya perbedaan ini, sehingga mendorong peneliti untuk melakukan penelitian tentang hubungan RNL dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis lebih lanjut.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis dewasa?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk membantu penilaian awal pasien sepsis dewasa dengan menilai keterkaitan rasio neurofil limfosit dengan hasil kultur darah.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui distribusi usia dan jenis kelamin pada pasien sepsis dewasa.
2. Untuk mengetahui distribusi rasio neutrofil limfosit pada pasien sepsis dewasa.
3. Untuk mengetahui distribusi hasil kultur darah positif dan negatif pada pasien Sepsis dewasa.
4. Untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis dewasa.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis dewasa.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi ilmu kedokteran dan bidang lainnya, khususnya bidang mengenai hubungan rasio neutrofil limfosit dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis dewasa.

1.5.2 Manfaat bagi profesi/institusi

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi dokter dan tenaga kesehatan lainnya, serta dapat menjadi bahan pertimbangan dalam optimalisasi pengambilan kultur darah dan penggunaan terapi antimikroba. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya.

1.5.3 Manfaat bagi masyarakat umum

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi dan menambah pengetahuan bagi masyarakat umum mengenai sepsis pada pasien dewasa, serta mendukung upaya peningkatan kualitas pelayanan kesehatan dalam mengevaluasi pasien sepsis sehingga penatalaksanaan dapat dilakukan lebih optimal.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Sepsis

2.1.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis merupakan kondisi klinis yang terjadi ketika infeksi memicu respons tubuh yang tidak terkontrol, sehingga menimbulkan disfungsi organ yang dapat mengancam jiwa.[15] Sepsis dapat berkembang menjadi syok septik, yaitu kondisi sepsis yang disertai dengan gangguan sirkulasi dan metabolik seluler yang cukup berat serta meningkatkan mortalitas. Sehingga, diagnosis dan penatalaksanaan yang cepat dan tepat diperlukan untuk mencegah perburukan kondisi klinis pasien.[1]

2.1.1.2 Epidemiologi Sepsis

Secara epidemiologi, sepsis masih menjadi masalah kesehatan penting dengan angka kejadian dan mortalitas yang tinggi. Berdasarkan laporan Global Burden of Disease tahun 2021, diperkirakan terdapat sekitar 166 juta kasus sepsis dan 21,4 juta kematian terkait sepsis secara global. Insidensi dan mortalitas sepsis dilaporkan meningkat pada usia 15 tahun ke atas.[2]

Di Indonesia, data epidemiologi sepsis yang akurat secara nasional masih terbatas, sehingga gambaran beban sepsis banyak berasal dari laporan berbasis rumah sakit. Studi multisenter yang dilakukan di empat rumah sakit di Surabaya, Jakarta, dan Padang pada periode 2013–2016, melaporkan sebanyak 14.076 pasien sepsis dengan mortalitas sebesar 58,3%.[3] Pada ICU rumah sakit swasta tipe B di Tangerang Selatan tahun 2020, dari 274 pasien ICU, terdapat 110 kasus sepsis dan syok septik, dengan mortalitas 37,7% pada pasien sepsis tanpa syok septik dan 68,3% pada pasien syok septik.[4]

2.1.1.3 Etiologi Sepsis

Sepsis dapat disebabkan oleh infeksi dari berbagai jenis mikroorganisme,

dengan bakteri sebagai penyebab yang paling sering. Studi *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC III) yang melibatkan sekitar 15.000 pasien ICU dari 88 negara melaporkan bahwa 65% pasien memiliki setidaknya satu kultur mikrobiologi positif. Dalam penelitian tersebut, mikroorganisme yang paling banyak ditemukan adalah patogen Gram-negatif, diikuti oleh bakteri Gram-positif. Patogen Gram-negatif yang sering ditemui antara lain *Klebsiella spp., Escherichia coli,* dan *Pseudomonas spp.* Sementara itu, Patogen Gram-positif yang paling sering ditemukan antara lain *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, dan Enterococcus spp.*[16]

Selain bakteri, infeksi jamur juga dapat menjadi penyebab sepsis terutama pada pasien dengan komorbiditas atau kondisi imunosupresi, dengan Candida dan Aspergillus sebagai jamur yang paling sering ditemukan[16]. Infeksi virus dan parasit juga dapat menyebabkan sepsis, tetapi relatif jarang dilaporkan.[9] Sumber infeksi yang paling sering adalah infeksi aliran darah, infeksi intraabdomen, infeksi saluran napas bawah, infeksi terkait kateter intravaskular, serta infeksi saluran kemih.[16]

2.1.1.4 Faktor Risiko Sepsis

Sepsis dapat terjadi pada siapa saja, tetapi kerentanan terhadap sepsis tidak sama pada setiap individu. Faktor risiko sepsis dapat berasal dari kondisi pasien maupun faktor terkait pelayanan kesehatan.

1. Usia

   Neonatus dan lansia merupakan kelompok usia yang rentan mengalami infeksi yang dapat berkembang menjadi sepsis. Pada neonatus, kerentanan tersebut berkaitan dengan sistem imun yang belum matang.[17] Sementara itu, pada lansia proses penuaan menyebabkan perubahan respons imun melalui *immunosenescence* atau penuaan sistem imun, yang menyebabkan kemampuan tubuh dalam menghadapi infeksi menjadi kurang optimal.[18]

2. Status Gizi

   Status gizi yang buruk dapat meningkatkan risiko sepsis karena kekurangan zat gizi dapat menyebabkan penurunan fungsi sistem imun. Kekurangan

protein dapat memengaruhi produksi antibodi serta fungsi sel imun, seperti sel T dan sel B. Selain itu, kekurangan mikronutrien, seperti vitamin dan mineral dapat mengganggu respons imun dan menigkatkan kerentanan terhadap infeksi. Akibatnya, kemampuan tubuh dalam mengenali, merespons, dan mengendalikan patogen menjadi terganggu, sehingga saat terjadi infeksi lebih berisiko berkembang menjadi sepsis.[19]

3. Komorbiditas

Komorbiditas dapat meningkatkan risiko sepsis karena adanya kondisi penyakit sebelumnya, seperti diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik, penyakit ginjal, penyakit hati, gagal jantung kongestif, dan keganasan. Kondisi tersebut dapat berkaitan dengan fungsi organ dan respons imun, sehingga kemampuan tubuh untuk mengeliminasi patogen menurun dan infeksi lebih berisiko berkembang menjadi sepsis.[20]

4. Imunokompromais

Kondisi imunokompromais dapat meningkatkan risiko sepsis karena penurunan fungsi sistem imun membuat tubuh lebih sulit melawan infeksi. Keadaan ini dapat terjadi akibat penyakit yang mengganggu sistem imun, seperti HIV atau keganasan, maupun akibat terapi yang menekan sistem imun, seperti kemoterapi atau imunosupresi. Penurunan pertahanan imun tersebut membuat tubuh lebih sulit melawan infeksi, sehinnga risiko menjadi sepsis meningkat.[21]

5. Paparan Layanan Kesehatan dan Penggunaan Alat Medis

Riwayat perawatan di rumah sakit, terutama di ICU, dapat meningkatkan risiko sepsis karena pasien lebih sering terpapar patogen di lingkungan pelayanan kesehatan dan umumnya memiliki kondisi klinis lebih berat. Risiko ini dapat lebih tinggi pada pasien dengan lama perawatan yang panjang atau yang memiliki banyak komorbid. Selain itu, prosedur invasif dan penggunaan alat medis seperti kateter intravaskular, kateter urin, ventilasi mekanik, maupun tindakan pembedahan dapat menjadi pintu masuk mikroorganisme dan tempat kolonisasi patogen, sehingga meningkatkan risiko infeksi yang dapat berkembang menjadi sepsis.[21]

2.1.1.5 Patofisiologi Sepsis

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak terkontrol terhadap infeksi. Pada awal infeksi, sistem imun bawaan mengenali komponen patogen melalui *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang berikatan dengan *pattern recognition receptors* (PRRs) pada sel imun. Aktivasi PRRs memicu jalur pensinyalan intraseluler yang merangsang pelepasan sitokin inflamasi. Pada sepsis, pelepasan sitokin inflamasi dapat berlangsung berlebihan dan tidak terkontrol hingga menimbulkan *cytokine storm*.

Pelepasan sitokin inflamasi yang berlebihan disertai peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan paparan produk bakteri dapat merusak endotel serta glikokaliks. Kerusakan tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, sehingga cairan keluar dari ruang intravaskular ke jaringan dan menurunkan volume efektif intravaskular. Kondisi ini dapat mengganggu aliran mikrosirkulasi dan penghantaran oksigen ke jaringan. Selain itu, kerusakan glikokaliks juga mengekspos molekul adhesi pada endotel, sehingga leukosit lebih mudah menempel pada dinding pembuluh darah dan berkontribusi terhadap gangguan mikrosirkulasi.[22]

Endotel yang mengalami kerusakan dan leukosit yang teraktivasi dapat meningkatkan ekspresi *tissue factor*, sehingga jalur koagulasi ekstrinsik aktif dan menghasilkan trombin. Trombin kemudian mengubah fibrinogen menjadi fibrin sebagai dasar pembentukan bekuan darah. Aktivasi koagulasi yang berlangsung berlebihan menyebabkan pembentukan fibrin meningkat, disertai penurunan mekanisme antikoagulan alami dan peningkatan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) oleh endotel yang teraktivasi. Akibatnya, fibrinolisis terhambat, fibrin sulit diuraikan, dan mikrotrombus lebih mudah terbentuk di mikrosirkulasi.[22]

Pembentukan mikrotrombus juga diperberat oleh keterlibatan neutrofil dan sistem komplemen. Neutrofil yang teraktivasi dapat membentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs), yaitu struktur seperti jaring yang berfungsi menangkap patogen. Namun, apabila terbentuk secara berlebihan, NETs dapat menjadi tempat melekatnya trombosit dan fibrin sehingga memperberat pembentukan

mikrotrombus di mikrosirkulasi. Aktivasi sistem komplemen menghasilkan mediator seperti C3a dan C5a, yang berperan dalam menarik serta mengaktifkan leukosit. Hal ini dapat memperkuat respons inflamasi, meningkatkan pelepasan ROS, memperberat cedera endotel, dan mengganggu mikrosirkulasi.[22]

2.1.1.6 Penegakan Diagnosis Sepsis

Penegakan diagnosis sepsis saat ini mengacu pada Sepsis-3, yaitu adanya disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak terkontrol terhadap infeksi. pada pasien yang dicurigai atau terkonfirmasi infeksi, disfungsi organ dapat diidentifikasi melalui peningkatan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥2 poin.[15]

Tabel 1. Komponen Skor SOFA[15]

Sistem organ	Skor SOFA				
	0	1	2	3	4
Respirasi PaO_2/FiO_2 mmHg (KPa)	≥400	<400	<300	<200 dengan bantuan respirasi	<100 dengan bantuan respirasi
Koagulasi Platelet, $\times 10^3/\mu L$	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepar, Bilirubin mg/dl (µmol/L)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥12,0
Kardiovaskular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5 atau dobutamin (dosis berapapun)	Dopamin >5 atau epinefrin ≤0,1 norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15 atau epinefrin >0,1 norepinefrin >0,1
Sistem saraf pusat, GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal, Kreatinin, mg/dl (µmol/L), urin mL/hari	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 atau urin <500	≥5,0 atau urin <200

Keterangan: Dosis katekolamin diberikan dalam µg/kg/menit selama minimal 1 jam; PaO_2 = *partial pressure of oxygen* ; FiO_2 = *fraction of inspired oxygen* ; MAP = *mean arterial pressure* ; GCS = *Glasgow Coma Scale*

Untuk pengenalan dini pada pasien yang berisiko mengalami luaran buruk, *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) dapat digunakan sebagai alat skrining sederhana dan cepat karena tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium lengkap. qSOFA mencakup tiga komponen klinis, yaitu frekuensi napas ≥22

kali/menit, tekanan darah sistolik ≤100 mmHg, dan perubahan status mental. Temuan qSOFA ≥2 membantu mengidentifikasi pasien yang memerlukan evaluasi dan pemantauan lebih lanjut terhadap kemungkinan mengalami disfungsi organ.[15]

Pada keadaan yang lebih berat, sepsis dapat berkembang menjadi syok septik, yaitu kondisi sepsis dengan kelainan sirkulasi dan metabolik seluler yang lebih berat. Secara klinis, syok septik dapat diidentifikasi apabila pasien membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP ≥65 mmHg serta memiliki kadar laktat serum >2 mmol/L atau 18 mg/dL meskipun telah mendapatkan resusitasi cairan yang adekuat.[15]

2.1.2 Kultur Darah

2.1.2.1 Definisi Kultur Darah

Kultur darah merupakan pemeriksaan mikrobiologi yang dilakukan untuk mengidentifikasi adanya mikroorganisme dalam darah.[5] Sepsis akibat infeksi aliran darah merupakan beban kesehatan yang besar dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas di seluruh dunia. Kultur darah tetap merupakan *gold standard* untuk mendiagnosis sepsis akibat infeksi aliran darah.[23]

Pemeriksaan kultur darah dilakukan dengan memasukkan sampel darah ke dalam botol media kultur, umumnya botol aerob dan anaerob, kemudian diinkubasi untuk mendeteksi pertumbuhan mikroorganisme. Kultur darah umumnya diinkubasi hingga 5 hari sebelum dinyatakan negatif apabila tidak terdeteksi pertumbuhan mikroorganisme.[6]

2.1.2.2 Indikasi dan Tujuan Kultur Darah

Kultur darah diindikasikan pada pasien yang dicurigai infeksi sistemik atau infeksi aliran darah, termasuk pada pasien sepsis. Pemeriksaan ini bertujuan untuk membantu menentukan etiologi infeksi secara mikrobiologis melalui deteksi dan identifikasi mikroorganisme dalam darah. Hasil kultur yang positif dapat dilanjutkan dengan uji kepekaan antimikroba untuk mendukung penyesuaian terapi yang lebih optimal.[5] Pengambilan sampel untuk kultur darah, dianjurkan diambil sebelum pemberian antibiotik agar hasil pemeriksaan lebih akurat, selama tindakan

tersebut tidak menyebabkan keterlambatan yang bermakna dalam pemberian terapi antimikroba.[1]

2.1.2.3 Interpretasi Hasil Kultur Darah

Hasil kultur darah umumnya dilaporkan sebagai kultur darah positif atau negatif. Kultur darah positif menunjukkan adanya pertumbuhan mikroorganisme pada media kultur dan kultur darah negatif menunjukkan tidak ditemukannya pertumbuhan mikroorganisme pada media kultur selama masa inkubasi yang ditetapkan.[5] Pada pasien sepsis, kultur darah dapat menunjukkan hasil positif maupun negatif. Sepsis dengan kultur darah negatif tetap dapat dijumpai, sehingga hasil kultur darah perlu diinterpretasikan bersamaan dengan gambaran klinis dan dugaan sumber infeksi pasien.[24]

2.1.2.4 Faktor yang Memengaruhi Hasil Kultur Darah

Keberhasilan isolasi mikroorganisme pada kultur darah tidak hanya dipengaruhi oleh kondisi klinis, tetapi juga oleh faktor pra-analitik saat pengambilan sampel. Pemberian antibiotik sebelum pengambilan sampel dapat membuat mikroorganisme dalam darah berkurang sehingga pertumbuhan mikroorganisme pada media kultur menjadi terhambat.[8]

Volume darah yang diambil juga dapat dapat berpengaruh dalam keberhasilan kultur, pedoman pengambilan sampel umumnya merekomendasikan sekitar 8–10 mL darah per botol dan volume darah yang lebih rendah dapat menurunkan sensitivitas kultur.[5] Lokasi pengambilan sampel juga dapat memengaruhi kualitas spesimen, Pengambilan melalui vena perifer dilaporkan menghasilkan volume darah yang lebih rendah dibandingkan pengambilan melalui vena sentral atau arteri.[5]

Selain itu, kontaminasi juga dapat menyebabkan hasil positif palsu, yang dapat terjadi akibat masuknya flora normal kulit atau kontaminan lain selama proses pengambilan sampel. Hal ini dapat terjadi akibat ketidakpatuhan terhadap teknik aseptik, disinfeksi kulit yang tidak optimal, serta kontaminasi dari tangan petugas dan peralatan.[7] Karena itu, kepatuhan terhadap teknik aseptik dan prosedur

pengambilan yang benar penting dilakukan untuk menekan kontaminasi, sehingga hasil kultur darah yang positif lebih lebih akurat dalam menunjukan mikroorganisme penyebab infeksi.[7]

2.1.3 Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)

2.1.3.1 Neutrofil

Neutrofil atau juga yang dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN), merupakan salah satu jenis leukosit yang paling banyak terdapat dalam darah dan membentuk sekitar 50–70% dari seluruh leukosit dalam sirkulasi darah. Neutrofil diproduksi dalam jumlah besar di sumsum tulang, sekitar 10^{11} sel per hari, kemudian masuk ke sirkulasi dan dapat bermigrasi ke jaringan untuk menjalankan fungsinya.[25,26] Sel ini berperan sebagai garis pertahanan pertama terhadap berbagai patogen penyebab infeksi.[26]

Sebagai komponen dari sistem imun bawaan, neutrofil menjalankan fungsi antimikroba melalui beberapa mekanisme untuk membantu eliminasi patogen, seperti kemotaksis menuju lokasi infeksi, fagositosis, degranulasi, pelepasan *reactive oxygen species (ROS)*, pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs).[10,25] Selain itu, neutrofil juga dapat memengaruhi respons inflamasi melalui pelepasan sitokin dan kemokin yang dapat memengaruhi aktivitas dan pergerakan sel imun lain.[25]

2.1.3.2 Limfosit

Limfosit merupakan salah satu jenis leukosit yang berperan penting dalam pertahanan imun, terutama dalam pengenalan antigen spesifik dan pembentukan memori imun pada imunitas adaptif.[27] Secara umum, limfosit mencakup sel T, sel B, dan sel *natural killer* (NK). Sel T dan sel B merupakan komponen utama imunitas adaptif, sedangkan sel NK termasuk dalam kelompok *innate lymphoid cells* yang berperan dalam imunitas bawaan, terutama dalam respons terhadap sel tumor dan sel yang terinfeksi virus.[27,28]

Sel T secara umum terdiri atas sel T $CD4^+$ dan sel T $CD8^+$.[27] Sel T $CD4^+$ berperan sebagai sel *helper* yang membantu mengatur respons imun melalui

pelepasan sitokin dan interaksi langsung antarsel. Sel T $CD8^+$ berperan sebagai sel sitotoksik yang dapat membunuh sel target spesifik, seperti sel yang terinfeksi patogen. Sementara itu, sel B berperan dalam respons imun humoral melalui diferensiasi menjadi sel penghasil antibodi. Antibodi yang dihasilkan dapat berikatan dengan antigen target, menghambat proses patogenik seperti perlekatan patogen pada sel inang, serta menandai patogen atau sel terinfeksi agar dapat dieliminasi oleh komponen imun lainnya.(27)

2.1.3.3 Definisi Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio Neutrofil limfosit (RNL) merupakan biomarker hematologi sederhana yang diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap dengan hitung jenis leukosit, yang dihitung sebagai perbandingan antara jumlah neutrofil dan jumlah limfosit yang diukur pada sampel darah perifer.(9) RNL menggambarkan keseimbangan respons imun tubuh dengan merepresentasikan respons imun bawaan yang diperankan oleh neutrofil dan imunitas adaptif yang diperankan oleh limfosit.(10)

2.1.3.4 Interpretasi Nilai Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dihitung menggunakan nilai absolut neutrofil dan nilai absolut limfosit. Nilai RNL diperoleh dengan membagi *absolute neutrophil count* (ANC) terhadap *absolute lymphocyte count* (ALC), sehingga rumus perhitungannya adalah RNL = ANC/ALC.(9) RNL dapat digunakan sebagai parameter hematologi sederhana untuk menggambarkan respons inflamasi sistemik karena diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap yang rutin dilakukan.(9,10)

Sampai saat ini belum terdapat satu nilai *cut-off* RNL yang baku dan universal untuk seluruh kondisi klinis, sehingga interpretasi nilai RNL perlu disesuaikan dengan konteks penyakit, komorbiditas, serta kemungkinan adanya faktor perancu yang dapat memengaruhi nilai RNL.(10) Pada penelitian yang dilakukan oleh Wasterdijk *et al*. nilai RNL pada pasien sepsis dengan kultur darah positif atau bakteremia lebih tinggi dibandingkan pasien sepsis dengan kultur darah negatif. Penelitian tersebut menggunakan *cut-off* RNL 10 berdasarkan penelitian sebelumnya, dan pada analisis *receiver operating characteristic* (ROC) mereka

juga mendapatkan *cut-off* RNL 10 sebagai nilai batas untuk memprediksi kultur positif.[11]

2.1.3.5 Perubahan Rasio Neutrofil Limfosit pada Sepsis

Pada sepsis, perubahan rasio neutrofil limfosit (RNL) terjadi akibat peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit.[9,10] Peningkatan jumlah neutrofil terjadi sebagai bagian dari respons imun bawaan terhadap infeksi dan inflamasi sistemik.[10,29] Mikroorganisme dan produknya dapat menstimulasi pelepasan neutrofil dari sumsum tulang ke dalam aliran darah sehingga jumlah neutrofil dalam darah perifer meningkat.[29] Apabila kebutuhan neutrofil meningkat secara berlebihan, dapat terjadi pengosongan cadangan neutrofil di sumsum tulang dan pelepasan neutrofil imatur ke dalam darah. Selain itu, mediator inflamasi dapat menunda apoptosis sehingga neutrofil bertahan lebih lama dalam sirkulasi.[29]

Penurunan limfosit pada sepsis dapat terjadi akibat stres fisiologis yang memicu peningkatan apoptosis limfosit. Infeksi berat dan inflamasi sistemik menimbulkan stres fisiologis yang dapat meningkatkan kortisol dan katekolamin endogen. Peningkatan mediator stres tersebut dapat menurunkan aktivitas serta proliferasi limfosit dan berkaitan dengan peningkatan apoptosis.[29] Peningkatan apoptosis limfosit menyebabkan jumlah limfosit dalam darah perifer menurun, sehingga rasio neutrofil terhadap limfosit meningkat.[9] Keadaan ini juga berkaitan dengan fase imunosupresi, yang ditandai oleh penurunan jumlah sel imun yang terjadi melalui proses apoptosis.[22]

2.1.3.6 Faktor yang Mempengaruhi Rasio Neutrofil Limfosit

Nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) dapat dipengaruhi oleh beberapa kondisi yang dapat mengubah jumlah neutrofil, limfosit, atau keduanya. Gangguan hematologi dapat memengaruhi nilai RNL karena kondisi ini berkaitan dengan kelainan produksi atau maturasi sel darah, termasuk neutrofil dan limfosit.[10] Penyakit autoimun aktif juga dapat menjadi faktor yang memengaruhi RNL karena proses inflamasi dan aktivitas imun yang berlangsung terus-menerus dapat mengubah jumlah neutrofil maupun limfosit.[30] Selain itu, keganasan juga dapat

memengaruhi nilai RNL melalui proses inflamasi sistemik yang berkaitan dengan perkembangan, progresi, dan metastasis penyakit.[31]

Kondisi imunokompromais sebelum sepsis juga perlu diperhatikan karena dapat mengubah respons imun serta nilai RNL. Pada HIV, virus menyerang sel T $CD4^+$ yang merupakan bagian dari limfosit, sehingga kerusakan sel tersebut dapat menurunkan jumlah limfosit dan memengaruhi nilai RNL.[10] Selain akibat penyakit, kondisi imunokompromais juga dapat terjadi akibat terapi tertentu.

Kemoterapi dapat menekan sumsum tulang dan menyebabkan *myelosuppression*, sehingga produksi sel darah terganggu.[32] Sementara itu, glukokortikoid dapat meningkatkan jumlah neutrofil darah perifer melalui peningkatan produksi dan pelepasan neutrofil ke sirkulasi serta menghambat apoptosis, sekaligus menurunkan jumlah limfosit melalui peningkatan apoptosis dan hambatan proliferasi limfosit.[33] Obat imunosupresif juga dapat menekan respons imun, salah satunya melalui hambatan aktivasi atau proliferasi sel T dan B, yang pada akhirnya dapat mengubah proporsi limfosit dalam sirkulasi.[34]

2.1.4 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Hasil Kultur Darah pada Pasien Sepsis

Pada pasien sepsis, respons inflamasi sistemik dapat menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit, sehingga nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) meningkat.[10] Peningkatan neutrofil terjadi sebagai bagian dari respons imun bawaan terhadap infeksi, sedangkan penurunan limfosit dapat berkaitan dengan stres fisiologis dan peningkatan apoptosis limfosit.[9,29] Sepsis akibat infeksi aliran darah merupakan kondisi penting karena berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga diagnosis dan tatalaksana yang cepat dan tepat diperlukan untuk memperbaiki luaran klinis pasien. Dalam kondisi tersebut, kultur darah digunakan untuk mendeteksi adanya mikroorganisme dalam darah dan masih menjadi *gold standard* untuk sepsis akibat infeksi aliran darah.[23]

Namun, pemeriksaan kultur darah membutuhkan waktu relatif lama karena penentuan hasil negatif umumnya memerlukan masa inkubasi hingga 5 hari. Selain itu, hasil kultur darah tidak selalu positif dan dapat dipengaruhi oleh faktor pra-

analitik, seperti pemberian antibiotik sebelum kultur, volume darah yang tidak adekuat, serta kontaminasi. [5–8] Oleh karena itu, beberapa penelitian mulai menilai peran RNL sebagai parameter tambahan yang sederhana dan mudah diperoleh dalam menggambarkan kemungkinan adanya hubungan dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa RNL lebih tinggi pada kelompok kultur darah positif dibandingkan kultur darah negatif. Penelitian yang dilakukan oleh Westerdijk *et al*. melaporkan median RNL sebesar 18,3 [10,8–38,2] pada pasien sepsis dengan bakteremia dan 14,5 [7,8–26,5] pada pasien tanpa bakteremia (p=0,001).[11] Marik *et al*. Juga melaporkan hal yang sama, bahwa pada pasien dengan kecurigaan sepsis, median RNL lebih tinggi pada kelompok kultur darah positif dibandingkan negatif, yaitu 15,1 [8,6–23,5] dan 9,0 [5,3–14,6] (p<0,001).[12] Hasil serupa dilaporkan oleh Parua *et al*. bahwa rerata rnl pada kelompok kultur positif sepsis adalah 16,4 ± 6,9, sedangkan pada kelompok kultur negatif sepsis adalah 8,9 ± 4,8. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik dengan p<0,001.[35]

Sementara itu, beberapa penelitian memberikan hasil yang berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Rehman *et al*. melaporkan bahwa kelompok kultur darah positif memiliki nilai RNL sebesar 12,25 ± 11,98, sedangkan kelompok kultur darah negatif memiliki nilai RNL sebesar 9,56 ± 12,69. Meskipun nilai RNL lebih tinggi pada kelompok kultur darah positif, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik dengan nilai p=0,10.[13] Hasil serupa dilaporkan oleh Pranggono *et al*. pada pasien dengan dugaan sepsis bakterial. Median RNL pada kelompok kultur positif adalah 13,93, sedangkan pada kelompok kultur negatif adalah 24,08, dengan nilai p=0,992. Kemampuan RNL dalam membedakan kultur positif dan negatif juga tergolong rendah, dengan nilai AUROC 0,500.[14]

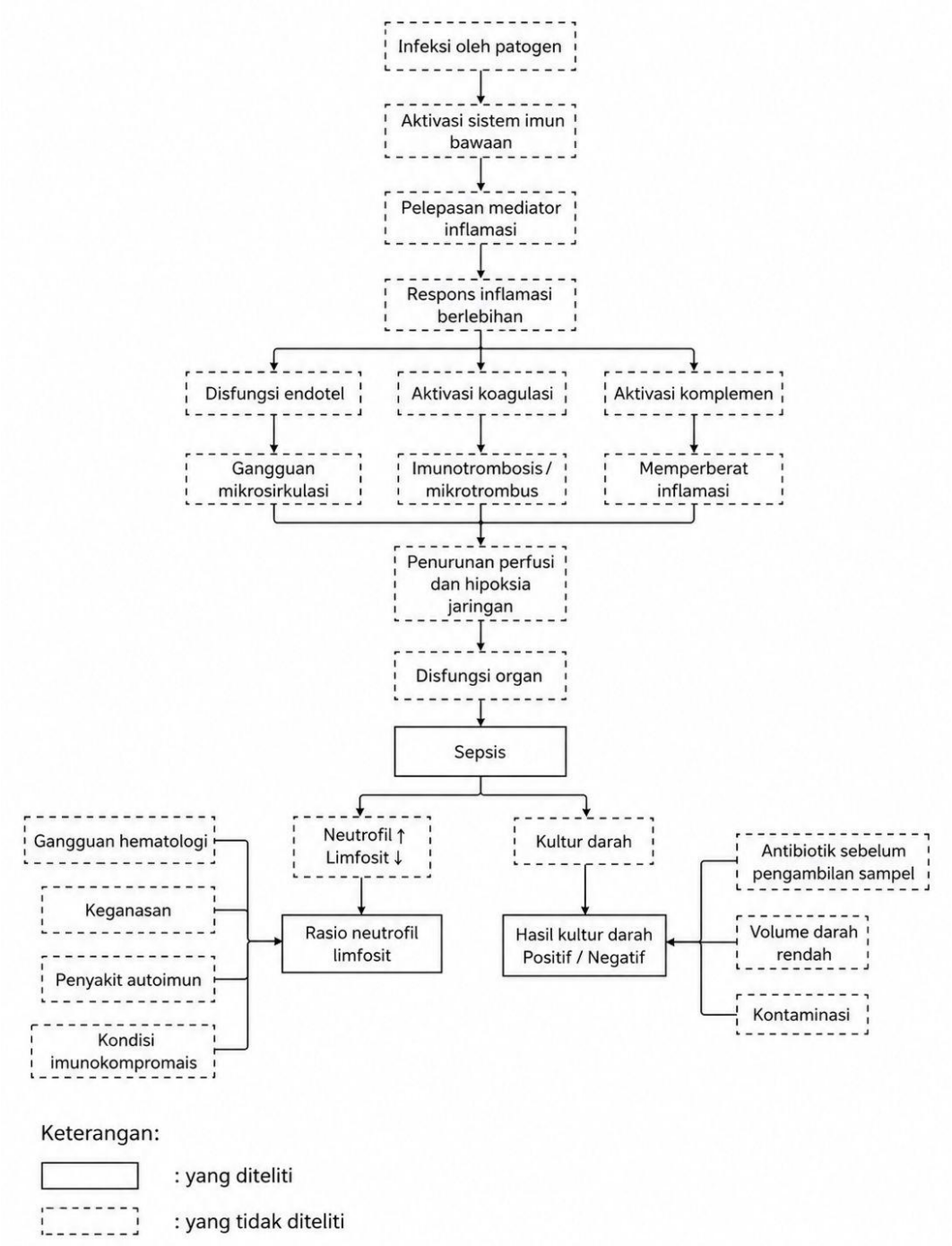
2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 2. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Westerdijk, *et al*. (2019)[11]	Jeroen Bosch Hospital, Belanda, 2011-2013	Kohort retrospektif	276 pasien sepsis	Variabel terikat: bakteremia / hasil kultur darah Variabel bebas: RNL	2 Tahun	RNL lebih tinggi pada kelompok bakteremia dibanding tanpa bakteremia dengan median rnl 18,3 [10,8–38,2], dan 14,5 [7,8–26,5]. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik dengan p=0,001
Marik *et al.* (2020)[12]	Sentara Norfolk General Hospital, Amerika Serikat, April 2014-April 2018	Retrospektif observasional	1.767 Pasien dewasa dengan dugaan sepsis	Variabel terikat: hasil kultur darah Variabel bebas: RNL	4 Tahun	RNL lebih tinggi pada kelompok kultur darah positif dibanding negatif dengan median rnl 15,1 [8,6-23,5], dan 9,0 [5,3-14,6]. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik dengan p<0,001
Parua *et al* (2026)[35]	Tertiary care teaching hospital, India, Juni 2023-Mei 2024	Observasional potong lintang	147 pasien sepsis dewasa	Variabel terikat: hasil kultur Variabel bebas: RNL	1 Tahun	RNL lebih tinggi pada kelompok kultur positif dibanding negatif dengan median rnl 15,2 [11,1-20,6], dan 7,6 [5,2-11,4]. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik dengan p<0,001
Rehman *et al.* (2020)[13]	Aga Khan University Hospital, Pakistan, Juli-Desember 2019	Analitik potong lintang	168 pasien sepsis berusia ≥ 17 tahun	Variabel terikat: hasil kultur darah Variabel bebas: RNL	6 bulan	Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai RNL antara kultur darah positif dan kultur darah negatif (p=0,10), meskipun nilai RNL lebih tinggi pada kultur darah positif dibandingkan

					kultur darah negatif, yaitu 12,25 (11,98) dan 9,56 (12,69).
Pranggono *et al.* (2022)[14]	RS Hasan Sadikin Bandung, Indonesia, 1 Januari-31 Desember 2019	Retrospektif	177 pasien dengan dugaan sepsis bakterial	Variabel terikat: hasil kultur Variabel bebas: RNL	1 tahun	Tidak terdapat perbedaan bermakna antara nilai RNL pada kelompok kultur positif dan negatif (p=0,992). Kemampuan RNL dalam membedakan kultur positif dan negatif juga rendah (AUROC 0,500).

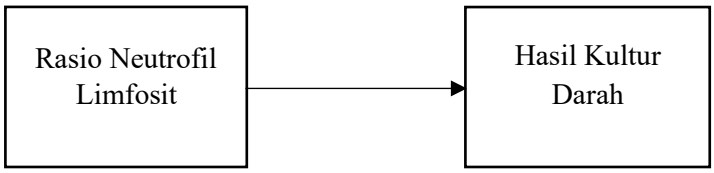
2.3 Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

3.2 Variabel Penelitian

3.2.1 Variabel bebas

Variabel bebas adalah variabel yang memengaruhi variabel tergantung. Variabel bebas pada penelitian ini adalah Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)

3.2.1 Variabel tergantung

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah Hasil Kultur Darah.

3.3 Definisi operasional

Tabel 3. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Sepsis	Sepsis merupakan kondisi klinis yang terjadi ketika infeksi memicu respons tubuh yang tidak terkontrol, sehingga menimbulkan disfungsi organ yang dapat mengancam jiwa.	Rekam medis	Dilihat dari rekam medis dengan melihat peningkatan skor SOFA ≥ 2 poin	1. Sepsis 2. Tidak sepsis	Nominal	Evans *et al.*[1]
Neutrofil–limfosit ratio (NLR)	Rasio jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit dari pemeriksaan darah lengkap dengan hitung jenis leukosit.	Rekam medis	Dilihat dari rekam medis dengan membagi *absolute neutrophil count* (ANC) dengan *absolute lymphocyte count* (ALC) NLR = ANC/ALC.	1. Rendah < 10 2. Tinggi ≥ 10	Ordinal	Westerdijk *et al.*[11]
Kultur darah	Kultur darah merupakan pemeriksaan mikrobiologi yang dilakukan untuk mengidentifikasi adanya mikroorganisme dalam darah.	Rekam medis	Dilihat dari rekam medis	1. Kultur darah positif 2. Kultur darah negatif	Nominal	Romann *et al.*[5]
Usia	Jumlah waktu yang telah dijalani seseorang dari sejak lahir hingga waktu pengukuran.	Rekam medis	Dilihat dari rekam medis	1. 18-29 tahun 2. 30-44 tahun 3. 45-59 tahun	Ordinal	Kemenkes RI.[36]

Jenis kelamin	Karakteristik biologis subjek yang didasarkan pada ciri biologis seperti anatomi, fisiologi, genetika, dan lingkungan hormonal.	Rekam medis	Dilihat dari rekam medis	1. Laki-Laki 2. Perempuan	Nominal	Bauer et al.[37]

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medis untuk menganalisis hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) sebagai variabel bebas dengan hasil kultur darah sebagai variabel tergantung pada pasien sepsis dewasa.

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian ini akan dilakukan di RS X. Pengambilan dan pengolahan data penelitian dilakukan pada bulan Agustus-November 2026

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien dewasa yang didiagnosis sepsis

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien dewasa yang didiagnosis sepsis, menjalani pemeriksaan darah lengkap untuk perhitungan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan pemeriksaan kultur darah, serta tercatat dalam rekam medis di RS X

4.3.2 Subjek

Subjek penelitian ini dipilih dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berikut.

4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek

A. Kriteria inklusi:
    1. Pasien dewasa yang berusia 18 tahun – 59 tahun.
    2. Pasien diagnosis sepsis dengan peningkatan skor SOFA ≥ 2 poin
    3. Tersedia hasil pemeriksaan darah lengkap dengan hitung jenis leukosit
    4. Tersedia hasil pemeriksaan kultur darah
B. Kriteria eksklusi:
    1. Pasien yang mendapatkan antibiotik sebelum pengambilan sampel kultur darah
    2. Pasien dengan hasil kultur darah yang tercatat sebagai kontaminasi
    3. Pasien dengan gangguan hematologi, keganasan, penyakit autoimun, atau kondisi imunokompromais sebelum sepsis.

4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek

Perhitungan jumlah subjek pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus populasi infinit sebagai berikut:

$$n_0 = \frac{Z_\alpha^2 \times p \times q}{d^2}$$

Keterangan:
n_0 = Besar sampel minimal pada populasi infinit
Z_α = Tingkat kemaknaan 95% (1,96)
p = Prevelensi kultur darah positif pada pasien sepsis (0,24).[38]
q = Prevalensi subjek yang tidak mengalami peristiwa $(1 - p = 0{,}76)$
d = Tingkat ketepatan pengukuran yang ditetapkan(0,05)

$$n_0 = \frac{(1{,}96)^2 \times 0{,}24 \times 0{,}76}{(0{,}05)^2}$$
$$n_0 = \frac{3{,}8416 \times 0{,}1824}{0{,}0025}$$
$$n_0 = 280{,}28$$
$$n_0 = 281$$

Selanjutnya, dilakukan koreksi dengan rumus populasi finit sebagai berikut:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0 - 1}{N}}$$

Keterangan:
n = besar sampel minimal setelah koreksi populasi finit
n_0 = besar sampel hasil perhitungan populasi infinit
N = jumlah populasi terjangkau di Rumah Sakit UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, yaitu 268 pasien.

$$n = \frac{281}{1 + \frac{281 - 1}{268}}$$
$$n = \frac{281}{1 + \frac{280}{268}}$$
$$n = 137{,}41$$

Berdasarkan perhitungan diatas, jumlah sampel total dibulatkan sebanyak 138 subjek. Untuk mengantisipasi kemungkinan data yang tidak lengkap, maka ditambahkan cadangan sebesar 15%, sehingga jumlah minimal subjek menjadi:

$$n = 138 + (15\% \times 138)$$
$$n = 158{,}7$$

Besar sampel minimal dibulatkan menjadi 159 subjek. Dengan demikian, jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 159 subjek.

4.4 Pemilihan sampel

Pemilihan sampel dilakukan menggunakan teknik *consecutive non-random sampling*. Sampel dipilih secara berurutan dari data rekam medis yang termasuk dalam populasi terjangkau dan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel minimal terpenuhi.

4.5 Bahan dan instrumen

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien sepsis dewasa di RS X. Data yang dikumpulkan meliputi usia, jenis kelamin,

jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut untuk menghitung rasio neutrofil limfosit (RNL) dan hasil kultur darah.

4.6 Analisis statistik

Data yang telah didapatkan pada penelitian ini akan dianalisis menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 32. Analisis statistik yang dilakukan meliputi analisis univariat dan bivariat.

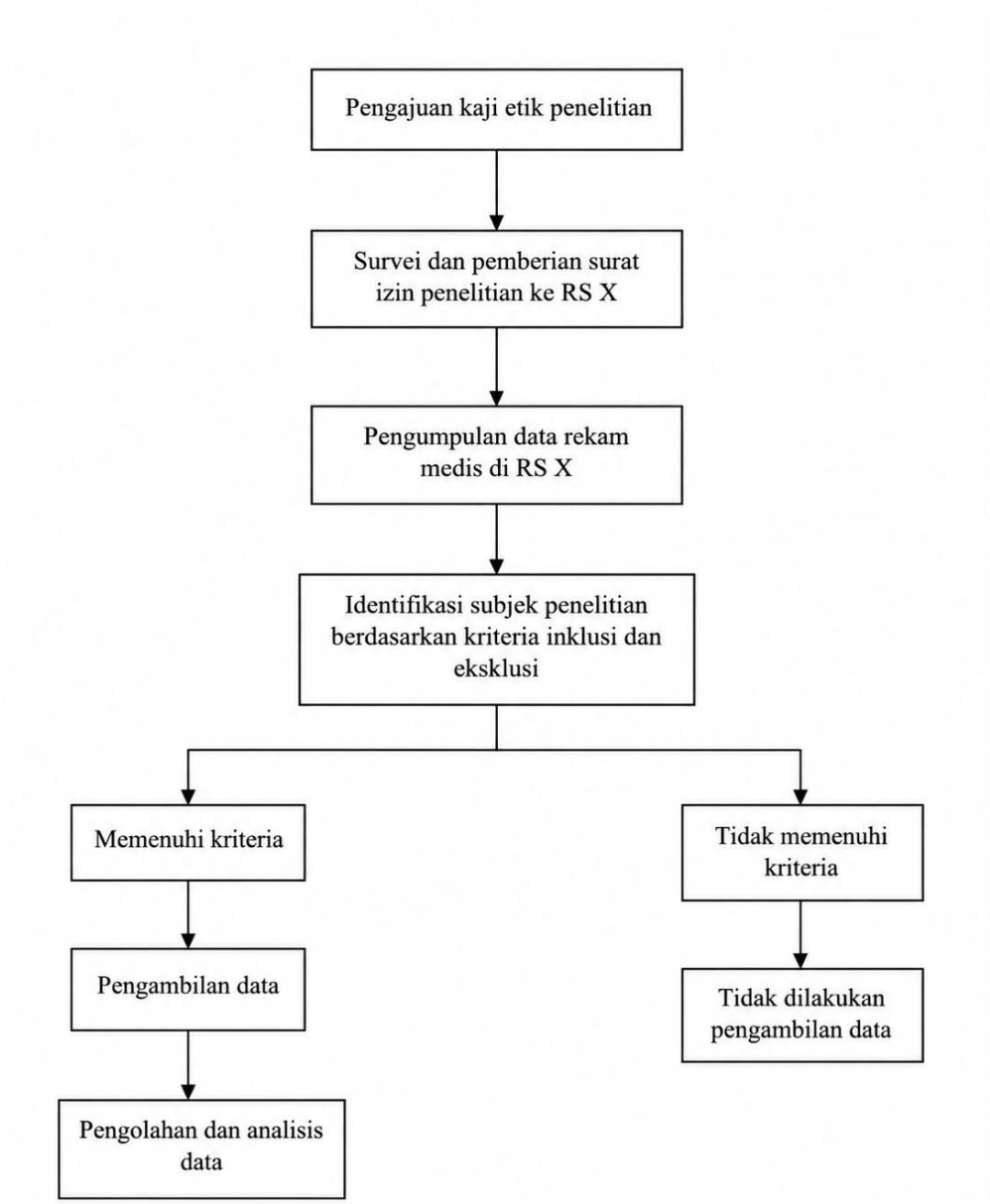
4.6.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi karakteristik subjek penelitian dan masing-masing variabel yang diteliti. Karakteristik subjek yang meliputi usia dan jenis kelamin, serta variabel rasio neutrofil limfosit dan hasil kultur darah, disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

4.6.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis dewasa. Uji statistik yang digunakan adalah uji *chi-square*. Hubungan dinyatakan bermakna secara statistik apabila nilai $p<0,05$ dan tidak bermakna apabila nilai $p>0,05$. Apabila syarat uji *chi-square* tidak terpenuhi, maka digunakan uji *Fisher exact*.

4.7 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.8 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah memperoleh persetujuan kaji etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien, sehingga tidak melibatkan kontak langsung dengan subjek penelitian. Data yang diperoleh hanya akan digunakan untuk kepentingan penelitian dan disimpan secara aman oleh peneliti. Seluruh proses penelitian akan dilaksanakan sesuai dengan prinsip etika penelitian kesehatan, meliputi penghormatan terhadap privasi, kerahasiaan data, prinsip keadilan, dan kemanfaatan.

4.9 Penjadwalan penelitian

Tabel 4. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	2026											
	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Agu	Sep	Okt	Nov	Des
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y

2. GBD 2021 Sepsis Collaborators. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2021: a systematic analysis. Lancet Glob Health. 2025;13(12):e2013–26. doi: 10.1016/S2214-109X(25)00356-0

3. Purba AKR, Mariana N, Aliska G, et al. The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: An observational study on focal infections in Indonesia. Int J Infect Dis. 2020;96:211–8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.075

4. Wicaksono A, Adisasmita A, Harijanto E. Frekuensi dan mortalitas pasien sepsis dan syok septik di ICU rumah sakit swasta tipe B di Tangerang Selatan. J Epidemiol Kesehat Indones. 2022;6(1):25-31. doi:10.7454/epidkes.v6i1.6031

5. Romann L, Werlen L, Rommers N, et al. Factors impacting the pre-Analytical quality of blood cultures: Analysis at a tertiary medical center. PLoS One. 2023;18(3) :e0282918. doi: 10.1371/journal.pone.0282918

6. Ransom EM, Alipour Z, Wallace MA, et al. Evaluation of Optimal Blood Culture Incubation Time To Maximize Clinically Relevant Results from a Contemporary Blood Culture Instrument and Media System. J Clin Microbiol. 2021;59(3):e02459-20. doi:10.1128/JCM.02459-20

7. Aiesh BM, Daraghmeh D, Abu-Shamleh N, et al. Blood culture contamination in a tertiary care hospital: a retrospective three-year study. BMC Infect Dis. 2023;23(1) :522. doi: 10.1186/s12879-023-08428-0

8. Hirosawa T, Sakamoto T, Hanai S, et al. Effect of Prior Antibiotic Treatment on Blood Culture in an Outpatient Department of General Internal Medicine: A Retrospective Case–Control Analysis. Int J Gen Med. 2023;16:2709–2717. doi: 10.2147/IJGM.S416235

9. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. Biomedicines. 2022;10(1) :75. doi: 10.3390/biomedicines10010075

10. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune

System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3636. doi:10.3390/ijms23073636

11. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, et al. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. PLoS One. 2019;14(2):e0212861. doi:10.1371/journal.pone.0212861

12. Marik PE, Stephenson E. The ability of Procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. J Crit Care. 2020;60:135–9. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.026

13. Rehman FU, Khan A, Aziz A, et al. Neutrophils to Lymphocyte Ratio: Earliest and Efficacious Markers of Sepsis. Cureus. 2020;12(10):e10851. doi: 10.7759/cureus.10851

14. Pranggono EH, Aini EN, Sumardi U, et al. The Combination of NLCR and Enhances the Sepsis-3 Strategy. Folia Med Indones. 2022;58(2):122–128. doi: 10.20473/fmi.v58i2.31051

15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

16. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. Crit Care. 2021;25(1):307. doi:10.1186/s13054-021-03736-w

17. Kariniotaki C, Thomou C, Gkentzi D, et al. Neonatal Sepsis: A Comprehensive Review. Antibiotics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2025;14(1):6.. doi: 10.3390/antibiotics14010006

18. Alhamyani AH, Alamri MS, Aljuaid NW, et al. Sepsis in Aging Populations: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Management. Cureus. 2024;16:e74973. doi:10.7759/cureus.74973

19. Morales F, Montserrat-de la Paz S, Leon MJ, et al. Effects of Malnutrition on the Immune System and Infection and the Role of Nutritional Strategies Regarding Improvements in Children's Health Status: A Literature Review. Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2024;16(1):1. doi: 10.3390/nu16010001

20. Lindström AC, Eriksson M, Mårtensson J, et al. Nationwide case–control study of risk factors and outcomes for community-acquired sepsis. Sci Rep. 2021;11(1) :15158. doi: 10.1038/s41598-021-94558-x

21. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. Intensive Crit Care Nurs. 2022;70:103227. doi: 10.1016/j.iccn.2022.103227

22. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2023;324(5):R613-R624. doi: 10.1152/AJPREGU.00003.2023

23. Iyer V, Castro D, Malla B, et al. Culture-independent identification of bloodstream infections from whole blood: prospective evaluation in specimens of known infection status. J Clin Microbiol. 2024;62(3):e01498-23. doi: 10.1128/jcm.01498-23

24. Chang Y, Oh JH, Oh DK, et al. Culture-negative sepsis may be a different entity from culture-positive sepsis: a prospective nationwide multicenter cohort study. Crit Care. 2024;28(1) :428. doi: 10.1186/s13054-024-05151-3

25. Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? Front Physiol. 2018;9:113. doi: 10.3389/fphys.2018.00113

26. Minni M, Kumar GR, Prasad BR, et al. Neutrophil-lymphocyte Count Ratio as an Indicator of Culture Positive versus Culture Negative Sepsis: A Single-centre Cross-sectional Study. J Clin Diagn Res. 2022;16(10):OC13-OC16. doi: 10.7860/jcdr/2022/56649.16974

27. Chi H, Pepper M, Thomas PG. Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. Cell. 2024;187(9):2052-2078. doi: 10.1016/j.cell.2024.03.037

28. Basílio-Queirós D, Mischak-Weissinger E. Natural killer cells: from innate cells to the discovery of adaptability. Front Immunol. 2023;14:1172437. doi: 10.3389/fimmu.2023.1172437

29. Liu Z, Ting Y, Li M, et al. From immune dysregulation to organ dysfunction: understanding the enigma of Sepsis. Front Microbiol. 2024;15:1415274. doi: 10.3389/fmicb.2024.1415274

30. Mangoni AA, Zinellu A. Diagnostic accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 2024;24:209. doi: 10.1007/s10238-024-01478-x

31. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-

analyses of observational studies. BMC Med. 2020;18(1) :360. doi: 10.1186/s12916-020-01817-1

32. Crawford J, Herndon D, Gmitter K, et al. The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy**.** Future Oncol. 2024;20(22):1515-1530. doi: 10.2217/fon-2023-0513

33. Jia WY, Zhang JJ. Effects of glucocorticoids on leukocytes: Genomic and non-genomic mechanisms. World J Clin Cases. 2022;10(21):7187–7194. doi: 10.12998/wjcc.v10.i21.7187

34. Hussain Y, Khan H. Immunosuppressive Drugs. In: Encyclopedia of Infection and Immunity. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. V4-726-V4-740

35. Parua S, Raghav A, Lalaso BP. Neutrophil-lymphocyte count ratio as a marker of culture positivity in sepsis: a cross-sectional study. Int J Med Public Health. 2026;16(2):217-223. doi: 10.70034/ijmedph.2026.2.217

36. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/2015/2023 tentang Petunjuk Teknis Integrasi Pelayanan Kesehatan Primer. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2023.

37. Barr E, Popkin R, Roodzant E, et al. Gender as a social and structural variable: research perspectives from the National Institutes of Health (NIH). Transl Behav Med. 2024;14(1):13-22. doi: 10.1093/tbm/ibad014

38. Yana K, Alisjahbana B, Hartantri Y. Gambaran Penyebab Rendahnya Positivitas Darah pada Penderita Sepsis. J Penyakit Dalam Indones. 2018;5(4):189-194. doi: 10.7454/jpdi.v5i4.235

LAMPIRAN

Lampiran 1. Distribusi karakteristik subjek studi (n= …)

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Umur (tahun)		
18-29 tahun		
30-44 tahun		
45-59 tahun		
Jenis kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Kategori RNL		
RNL ≥ 10		
RNL < 10		
Hasil kultur darah		
Positif		
Negatif		

Lampiran 2. Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan hasil kultur darah pada pasien sepsis dewasa

Variabel	Kultur darah		Nilai p
RNL	Positif, n(%)	Negatif, n(%)	
≥ 10			
< 10			

Keterangan: Analisis dilakukan menggunakan uji chi-square. Apabila syarat uji chi-square tidak terpenuhi, digunakan uji Fisher exact. Hubungan dinyatakan bermakna secara statistik apabila nilai $p<0,05$.