

**HUBUNGAN DERAJAT LUAS LESI X-FOTO TORAKS DENGAN  
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) PADA PASIEN COVID-19  
(Studi Observasional Analitik pada Bagian Radiologi Rumah Sakit Islam  
Sultan Agung Semarang Periode Januari - Agustus 2021)**

**Skripsi**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

**Hamas Ibuseno**

**30101800074**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2022**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN DERAJAT LUAS LESI X-FOTO TORAKS DENGAN  
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) PADA PASIEN COVID-19  
(Studi Observasional Analitik pada Bagian Radiologi Rumah Sakit Islam  
Sultan Agung Semarang Periode Januari - Agustus 2021)**

Dipersiapkan dan Disusun Oleh:

**Hamas Ibnueno**

**30101800074**

Telah dipertahankan di depan dewan penguji  
Pada tanggal 28 Maret 2022  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I,

**dr. Dria Anggraeny Sutikno, Sp.Rad.**

Anggota Tim Penguji I,

**dr. Bektı Safarını, Sp.Rad (K)**

Pembimbing II,

**dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed.**

Anggota Tim Penguji II,

**Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes**

Semarang, 30 Maret 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



**Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : **Hamis Ibnu Seno**

NIM : **30101800074**

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul:

**HUBUNGAN DERAJAT LUAS LESI X-FOTO TORAKS DENGAN  
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) PADA PASIEN COVID-19  
(Studi Observasional Analitik pada Bagian Radiologi Rumah Sakit Islam  
Sultan Agung Semarang Periode Januari - Agustus 2021)**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 30 Maret 2022  
Yang menyatakan,



**Hamis Ibnu Seno**

## PRAKATA

*Alhamdulillah* *rabbil'aalamiin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam penulis kirimkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta para sahabat dan keluarga beliau yang telah memberikan tauladan dalam menjalani kehidupan di dunia dan di akhirat.

Penulisan skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Pendidikan Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan judul **“HUBUNGAN DERAJAT LUAS LESI X-FOTO TORAKS DENGAN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) PADA PASIEN COVID-19”**.

Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. dr. Dria Anggraeny Sutikno, Sp.Rad dan dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah banyak memberi ilmu dan meluangkan waktu untuk membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Bkti Safarini, Sp.Rad (K) dan Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan dan membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

4. Bapak dr. Ali Sodiq dan Ibu dr. Asti Sintawati selaku orang tua penulis serta dr. Annesa Saraswati selaku kakak penulis yang selalu mendukung dan memberi doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Teman – teman seperjuangan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan namanya satu-persatu

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi para pembaca, almameter dan menjadi salah satu sumbangan untuk dunia ilmiah dan kedokteran.



Semarang, 27 Maret 2022  
Penulis,

**Hamas Ibnuseno**

## DAFTAR ISI

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| HALAMAN JUDUL.....                                                                      | i   |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                                                                 | ii  |
| SURAT PERNYATAAN.....                                                                   | iii |
| PRAKATA.....                                                                            | iv  |
| DAFTAR ISI.....                                                                         | vii |
| DAFTAR SINGKATAN .....                                                                  | ix  |
| DAFTAR GAMBAR .....                                                                     | x   |
| DAFTAR TABEL.....                                                                       | xi  |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                                                                    | xii |
| INTISARI.....                                                                           | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN.....                                                                  | 1   |
| 1.1. Latar Belakang.....                                                                | 1   |
| 1.2. Rumusan Masalah.....                                                               | 3   |
| 1.3. Tujuan Penelitian .....                                                            | 4   |
| 1.3.1. Tujuan Umum .....                                                                | 4   |
| 1.3.2. Tujuan Khusus .....                                                              | 4   |
| 1.4. Manfaat Penelitian .....                                                           | 4   |
| 1.4.1. Manfaat Praktis .....                                                            | 4   |
| 1.4.2. Manfaat Teoritis .....                                                           | 4   |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....                                                            | 5   |
| 2.1. COVID-19.....                                                                      | 5   |
| 2.1.1. Definisi.....                                                                    | 5   |
| 2.1.2. Etiologi.....                                                                    | 5   |
| 2.1.3. Patogenesis.....                                                                 | 6   |
| 2.1.4. Tanda dan Gejala.....                                                            | 8   |
| 2.1.5. Penegakan Diagnosis .....                                                        | 9   |
| 2.2. X-Foto Toraks.....                                                                 | 9   |
| 2.2.1. Perbandingan X-Foto Toraks dengan <i>Computed Tomography-Scan</i> (CT-Scan)..... | 9   |

|                |                                                                                          |           |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.2.         | Derajat luas lesi pada gambaran X-Foto Toraks COVID-19.....                              | 11        |
| 2.3.           | <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> .....                                                 | 17        |
| 2.4.           | Hubungan Derajat Luas Lesi X-Foto Toraks dengan <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> ..... | 18        |
| 2.5.           | Kerangka Teori .....                                                                     | 20        |
| 2.6.           | Kerangka Konsep.....                                                                     | 20        |
| 2.7.           | Hipotesis .....                                                                          | 20        |
| <b>BAB III</b> | <b>METODE PENELITIAN</b> .....                                                           | <b>21</b> |
| 3.1.           | Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....                                          | 21        |
| 3.1.1.         | Jenis Penelitian.....                                                                    | 21        |
| 3.1.2.         | Rancangan Penelitian.....                                                                | 21        |
| 3.2.           | Variabel dan Definisi Operasional.....                                                   | 21        |
| 3.2.1.         | Variabel.....                                                                            | 21        |
| 3.2.2.         | Definisi Operasional.....                                                                | 21        |
| 3.3.           | Populasi dan Sampel.....                                                                 | 23        |
| 3.3.1.         | Populasi.....                                                                            | 23        |
| 3.3.2.         | Sampel.....                                                                              | 23        |
| 3.3.3.         | Besar Sampel.....                                                                        | 24        |
| 3.4.           | Instrumen dan Bahan Penelitian .....                                                     | 25        |
| 3.5.           | Cara Penelitian .....                                                                    | 25        |
| 3.5.1.         | Persiapan Penelitian .....                                                               | 25        |
| 3.5.2.         | Pelaksanaan Penelitian.....                                                              | 25        |
| 3.6.           | Alur Penelitian .....                                                                    | 27        |
| 3.7.           | Tempat dan Waktu Penelitian.....                                                         | 28        |
| 3.7.1.         | Tempat.....                                                                              | 28        |
| 3.7.2.         | Waktu Pelaksanaan .....                                                                  | 28        |
| 3.8.           | Analisis Data.....                                                                       | 28        |
| <b>BAB IV</b>  | <b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b> .....                                             | <b>29</b> |
| 4.1.           | Hasil Penelitian .....                                                                   | 29        |
| 4.1.1.         | Deskripsi Data Penelitian.....                                                           | 29        |
| 4.1.2.         | Hasil Analisis .....                                                                     | 30        |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 4.2. Pembahasan.....            | 32 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 36 |
| 5.1. Kesimpulan .....           | 36 |
| 5.2. Saran .....                | 36 |
| DAFTAR PUSTAKA .....            | 37 |
| LAMPIRAN.....                   | 41 |





## DAFTAR SINGKATAN

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| CRP     | : <i>C-Reactive Protein</i>           |
| CT scan | : <i>Computerised Tomography scan</i> |
| IFN     | : Interferon                          |
| NLR     | : <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i>  |



## DAFTAR GAMBAR

|              |                                                                                                                                                                   |    |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1.  | Gambaran <i>ground glass opacities</i> di lobus kanan bawah perifer menggunakan pemeriksaan CT-Scan (B) yang tidak tampak pada pemeriksaan X-Foto Toraks (A)..... | 11 |
| Gambar 2.2.  | Gambaran X-Foto Toraks normal dengan skor RALE 0.....                                                                                                             | 12 |
| Gambar 2.3.  | Gambaran X-Foto Toraks dengan skor RALE 4 (Wasilewski et al., 2020) .....                                                                                         | 12 |
| Gambar 2.4.  | Gambaran X-Foto Toraks dengan skor RALE 8 .....                                                                                                                   | 13 |
| Gambar 2.5.  | Gambaran X-Foto Toraks normal dengan <i>Brixia score system</i> 0 (Wasilewski et al., 2020) .....                                                                 | 14 |
| Gambar 2.6.  | Gambaran X-Foto Toraks dengan <i>Brixia score system</i> 8 (Wasilewski et al., 2020) .....                                                                        | 14 |
| Gambar 2.7.  | Gambaran X-Foto Toraks dengan <i>Brixia score system</i> 12 .....                                                                                                 | 14 |
| Gambar 2.8.  | Gambaran X-Foto Toraks dengan skor 4 (ringan) <i>modified chest x-ray scoring system</i> .....                                                                    | 16 |
| Gambar 2.9.  | Gambaran X-Foto Toraks dengan skor 10 (berat) <i>modified chest x-ray scoring system</i> .....                                                                    | 16 |
| Gambar 2.10. | Skema Kerangka Teori .....                                                                                                                                        | 20 |
| Gambar 2.11. | Skema Kerangka Konsep.....                                                                                                                                        | 20 |
| Gambar 3.1.  | Alur Penelitian .....                                                                                                                                             | 27 |
| Gambar 4.1.  | Gambaran X-Foto Toraks pasien COVID-19 dengan skor Brixia 4 .....                                                                                                 | 29 |

## DAFTAR TABEL

|            |                                                                             |    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 4.1. | Gambaran karakteristik demografik dan hasil pemeriksaan laboratorium.....   | 30 |
| Tabel 4.2. | Uji Shapiro Wilk Normalitas derajat luas lesi X-foto toraks dengan NLR..... | 31 |
| Tabel 4.3. | Hubungan NLR dengan Derajat Lesi X-Foto Toraks.....                         | 31 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|             |                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1. | Hasil Uji Normalitas Sebaran Data <i>Brixia score</i> dan NLR pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 .....                                                            | 41 |
| Lampiran 2. | Hasil Uji Normalitas Sebaran Data <i>Brixia score</i> dan NLR Setelah Ditransformasi ke Bentuk Akar Kuadrat (sqrt) pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 .....       | 41 |
| Lampiran 3. | Hasil Uji Deskriptif Status Akhir Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 .....                                                                                        | 42 |
| Lampiran 4. | Hasil Uji Deskriptif Hasil Pemeriksaan Tanda Vital, Lama Rawat Inap, NLR dan <i>Brixia score</i> Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 .....                         | 43 |
| Lampiran 5. | Hasil Uji Korelasi Rank Spearman Hubungan NLR dengan <i>Brixia score</i> (Derajat Luas Lesi X-Foto Toraks) Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 .....               | 44 |
| Lampiran 6. | Hasil Uji Korelasi Rank Spearman Hubungan Tanda-tanda Vital dengan <i>Brixia score</i> (Derajat Luas Lesi X-Foto Toraks) Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 ..... | 45 |
| Lampiran 7. | Deskripsi Sampel dengan CRP < 10 mg/dl Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 .....                                                                                   | 46 |
| Lampiran 8. | Data <i>Brixia score</i> , NLR, dan Karakteristik Demografik Sampel .....                                                                                                                                     | 47 |

|              |                                                                                                                                       |    |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 9.  | Gambar X-Foto Toraks Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode Januari-Agustus 2021 dengan <i>Brixia score</i> 4..... | 48 |
| Lampiran 10. | <i>Ethical Clearance</i> Penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.....                                                            | 49 |
| Lampiran 11. | Surat Izin Penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung .....                                                                         | 50 |
| Lampiran 12. | Surat Selesai Penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung...                                                                         | 51 |
| Lampiran 13. | Undangan Ujian Hasil Penelitian.....                                                                                                  | 52 |



## INTISARI

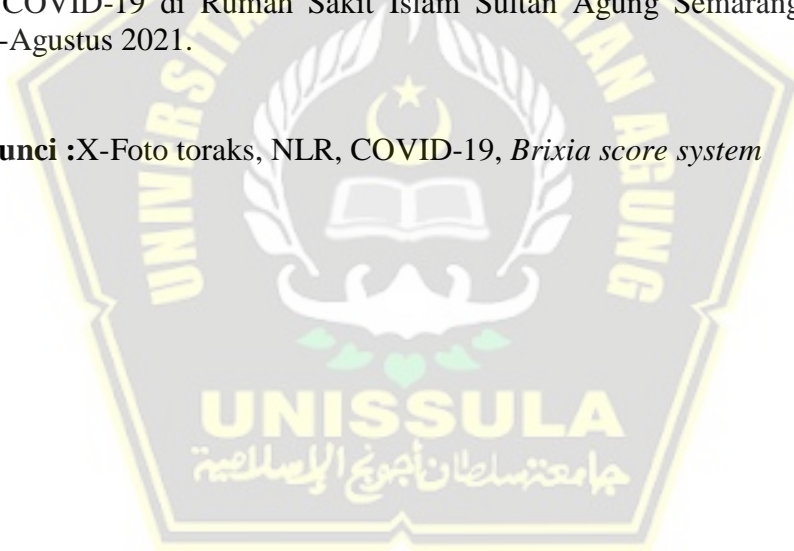
Pemeriksaan X-Foto toraks dan NLR dari darah rutin merupakan pemeriksaan yang sering dilakukan kepada pasien COVID-19. Kedua pemeriksaan ini dapat membantu klinisi dalam menentukan keparahan penyakit pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat luas lesi X-Foto toraks dengan NLR pada pasien COVID-19.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Data didapatkan dengan mencari data NLR dan X-Foto toraks pasien COVID-19 kemudian hasil X-Foto toraks diinterpretasikan oleh dokter spesialis radiologi menggunakan *Brixia score system*. Jumlah sampel sebanyak 47 pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari-Agustus 2021. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil penelitian dilakukan uji korelasi *Spearman* untuk mengetahui hubungan derajat luas lesi X-Foto toraks dengan NLR. Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) dan  $r = 0,503$  (0,400-0,599).

Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat luas lesi X-Foto toraks dengan NLR dalam tingkat kekuatan hubungan yang tergolong sedang pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari-Agustus 2021.

**Kata kunci :** X-Foto toraks, NLR, COVID-19, *Brixia score system*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

COVID-19 pertama kali teridentifikasi di Wuhan, Tiongkok pada Desember 2019, kemudian *Chinese Center for Disease Control and Prevention* (CDC) berhasil menemukan *strain novel beta-coronavirus* dari swab tenggorok pada pasien yang bergejala pada Januari 2020 (Borghesi, Zigliani, Masciullo, et al., 2020). Infeksi COVID-19 ditandai dengan munculnya reaksi proinflamasi yang sangat masif di pembuluh darah, dikenal juga sebagai badai sitokin, yang menyebabkan *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS) dan *Multi Organ Dysfunction* (MODS) (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020). Infeksi COVID-19 memicu terjadinya peradangan akut yang akan menyebabkan peningkatan nilai NLR pada pasien, sehingga deteksi dini peningkatan nilai NLR dapat dijadikan parameter untuk menilai prognosis dan keparahan penyakit (Liu et al., 2020). Setelah terjadi peningkatan nilai NLR, reaksi peradangan akut yang pada pasien COVID-19 juga akan menimbulkan infiltrat pada paru-paru sehingga pemeriksaan selanjutnya yang sering dilakukan karena mudah dilakukan dalam kondisi pandemi adalah pemeriksaan X-Foto Toraks (Cozzi et al., 2020).

Gejala yang paling sering menyertai penyakit ini adalah demam (58,66%), batuk (54,52%), dyspnea (30,82%), malaise (29,75%), dan kelelahan (28,16%) (da Rosa Mesquita et al., 2020). Angka mortalitas pada

pasien COVID-19 relatif rendah, yaitu 2% tetapi jumlah kasus berat dengan prognosis buruk cukup tinggi, yaitu mencapai 10% (Handayani *et al.*, 2020). Penelitian lain menyebutkan bahwa angka mortalitas pada pasien COVID-19 dengan prognosis yang buruk mencapai 38% (X. Yang *et al.*, 2020). Melansir data yang dikumpulkan oleh *World Health Organization* (WHO), per April 2021 jumlah kasus positif COVID-19 di seluruh dunia telah mencapai 149.910.744 kasus dengan persentase kematian sebesar 2,1%, di Asia Tenggara telah mencapai 21.847.392 kasus dengan persentase kematian sebesar 1,25%, dan di Indonesia 1.662.868 kasus dengan persentase kematian sebesar 2,72%. Tidak hanya berdampak terhadap kesehatan, pembatasan aktivitas masyarakat sebagai bentuk pengendalian persebaran COVID-19 juga berdampak ke sektor ekonomi yang tidak stabil (Arianto, 2021).

Cozzi (2020) menyebutkan bahwa pemeriksaan radiologi pada pasien COVID-19 merupakan hal yang wajib dengan tujuan untuk mengevaluasi prognosis penyakit, khususnya pemeriksaan CT-scan dada. Namun, dalam keadaan pandemi COVID-19, sulit untuk melakukan pemeriksaan CT-scan dada secara luas dikarenakan biaya yang lebih mahal, keterbatasan fasilitas layanan kesehatan, dan prosedur disinfeksi yang memakan tempat, sehingga metode yang paling banyak digunakan adalah X-Foto Toraks (Cozzi *et al.*, 2020). Kim (2021) menyebutkan bahwa pemeriksaan X-Foto Toraks merupakan pemeriksaan dasar yang dapat memprediksi prognosis berbagai infeksi virus pada paru-paru, misalnya virus influenza dan adenovirus.



Selain itu, pemeriksaan X-Foto Toraks juga dapat menentukan berbagai diagnosis banding dari COVID-19, meskipun untuk diagnosis awal pemeriksaan ini kurang efektif (Kim *et al.*, 2021). *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan sebuah parameter yang didapat dari pemeriksaan darah rutin dan dapat digunakan untuk menilai status inflamasi pasien yang umumnya disebabkan oleh infeksi dan keganasan (Liu *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Liu menyebutkan bahwa kadar NLR yang tinggi ( $\geq 3.13$ ) dapat digunakan sebagai penanda bahwa pasien tersebut memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk mengalami COVID-19 yang parah, sehingga dari pemeriksaan darah rutin yang dilakukan terhadap setiap pasien dapat memprediksi prognosis pasien COVID-19 tersebut (Liu *et al.*, 2020).

Belum ada penelitian yang menjelaskan mengenai hubungan antara derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan kadar *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 hingga saat ini. Hal ini mendorong penulis untuk melakukan penelitian ini menggunakan metode penelitian observasional analitik untuk mengetahui hubungan derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan kadar *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan berikut :  
“apakah terdapat hubungan derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19?”.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Mengetahui derajat luas lesi X-Foto Toraks pada pasien COVID-19 menggunakan *Brixia score system*.

1.3.2.2. Mengetahui peningkatan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 sebagai salah satu indikator prognosis.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat Praktis**

Memberikan sumber informasi pada pembaca mengenai alternatif pemeriksaan rutin yang memiliki nilai dianostik yang baik pada pasien COVID-19.

#### **1.4.2. Manfaat Teoritis**

Sebagai bahan kajian dan pengembangan ilmu pengetahuan pada bidang radiologi mengenai prediksi prognosis COVID-19.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. COVID-19

##### 2.1.1. Definisi

COVID-19 merupakan penyakit infeksi pernapasan yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang tergolong dalam famili *Coronaviridae*, memiliki *spike* yang berbentuk seperti mahkota di permukaan luarnya, sehingga dinamakan *Coronavirus*. Awal mula kemunculan penyakit ini adalah terdapat sekelompok pasien terdiagnosis pneumonia dengan penyebab yang belum diketahui setelah kontak langsung dengan pasar hewan di Wuhan, China, pada Desember 2019 lalu. WHO menyatakan bahwa COVID-19 menjadi sebuah pandemi pada Januari 2020 dan 187 negara telah terinfeksi penyakit ini dengan *mortality rate* sebesar 4,2% pada Maret 2020 (Ouassou *et al.*, 2020). Pemeriksaan standar baku emas untuk penegakan diagnosis COVID-19 hingga saat ini adalah *reverse transcription-polymerase chain reaction* (rt-PCR) (Wasilewski *et al.*, 2020).

##### 2.1.2. Etiologi

COVID-19 disebabkan oleh *Coronavirus* berukuran kecil berdiameter 65-125 nm serta memiliki RNA pada nukleus dengan panjang 26-32 kilobase. Penyebab dari penyakit *Middle East*

*Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), yaitu MERS-CoV dan SARS-CoV juga berasal dari family yang sama. Penyakit-penyakit ini memiliki tingkat kematian yang cukup tinggi dan bisa menular lewat manusia dan hewan. Patogen penyebab COVID-19 berasal dari subkelompok *beta-coronavirus* dan dinamakan SARS-CoV-2. Penularan SARS-CoV-2 diduga berawal dari pasar hewan hidup di Wuhan, China, setelah sekelompok pasien yang memiliki riwayat kontak langsung di pasar tersebut mengalami gejala serupa. (Ouassou *et al.*, 2020)

### 2.1.3. Patogenesis

SARS-CoV-2 menginfeksi sel manusia dengan cara mengikat protein di permukaan sel bernama *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang banyak terdapat di paru-paru, arteri, usus, ginjal, dan jantung melalui *Receptor Binding Domain* (RBD) pada duri protein virus dengan bantuan *cellular transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) dan furin protease. Tahap selanjutnya adalah SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel dengan cara endositosis yang dibantu oleh *cysteine proteases cathepsin B* dan *L* (CTSB dan CTSL). (Trogakos *et al.*, 2021)

Peristiwa selanjutnya adalah translasi RNA genome virus sehingga terbentuk RNA polymerase diikuti oleh proses transkripsi seluruh panjang RNA komplemen, berfungsi sebagai cetakan kumpulan lima hingga tujuh rangkai mRNA subgenom. Hasil

sintesis molekul RNA genom berinteraksi dengan protein nukleokapsid di dalam sitoplasma sehingga membentuk nukleokapsid heliks. Nukleokapsid bertunas di aparatus Golgi dan membran retikulum endoplasma di mana terdapat glikoprotein virus. Virion yang telah matang kemudian diangkut ke tepi sel, menunggu sel inang mati sehingga dapat dilepaskan. (Jawetz, Melnick and Aldeberg, 2004)

Berdasarkan penjelasan di atas, peningkatan aktivitas ACE2, TMPRSS2, dan CTSB/L akan meningkatkan risiko terinfeksi. Infeksi paru yang luas oleh SARS-CoV-2 pada COVID-19 akan menyebabkan kebocoran pembuluh darah yang apabila terjadi terus menerus dapat menyebabkan viremia, peningkatan aktivasi angiotensinogen II yang berlebihan akibat berkurangnya sinyal ACE2, dan inflamasi yang sangat luas, sehingga peristiwa ini disebut badai sitokin. Pada peristiwa badai sitokin, terjadi peningkatan kadar IL-1, IL-6, IL-12, dan TNF- $\alpha$  dan peningkatan berlebih sinyal ACE2 sebagai kompensasi terhadap penurunannya setelah terjadi kebocoran pembuluh darah. Badai sitokin yang terjadi terus menerus akan menimbulkan kerusakan jaringan yang luas sehingga paru-paru mengalami organotropisme. (Trogakos *et al.*, 2021)

#### 2.1.4. Tanda dan Gejala

Infeksi COVID-19 dapat memunculkan berbagai gejala dan tanda, sebuah penelitian dilakukan terhadap 52 pasien terinfeksi COVID-19 yang mengalami kritis menyebutkan bahwa gejala yang dialamiurut dari yang terbanyak adalah demam (98%), batuk (77%), dispnea (63,5%), mialgia (11,5%), dan malaise (35%) (X. Yang *et al.*, 2020). Beberapa gejala lain yang sering muncul adalah hilangnya kemampuan perasa dan penghidu, diare, dan sakit kepala. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada 41 pasien terinfeksi COVID-19 menunjukkan hasil klinis berupa pneumonia (100%), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (29%), penyakit jantung akut (15%), dan infeksi sekunder (12%). (Sanyaolu *et al.*, 2020)

Gejala yang muncul dapat berawal sebagai gejala ringan namun akan semakin memburuk dalam 5-7 hari setelah onset munculnya gejala, diperkirakan 1 dari 6 pasien mengalami perburukan terutama pada pasien lansia yang memiliki penyakit komorbid. Penyakit komorbid yang paling sering dijumpai pada pasien COVID-19 adalah hipertensi (49,7%), obesitas (48,3%), penyakit paru kronis (34,6%), diabetes melitus (28,3%), dan penyakit kardiovaskular (27,8%). (Sanyaolu *et al.*, 2020)

### 2.1.5. Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis COVID-19 dapat dilakukan melalui pemeriksaan *gold standard* yaitu *real time polymerase chain reaction* (rt-PCR) untuk mendeteksi adanya asam nukleat SARS-CoV-2 yang sampelnya diambil dari swab nasofaring, swab orofaring apabila swab nasofaring tidak tersedia, sputum yang keluar apabila pasien batuk terus menerus, dan aspirasi dari saluran napas bawah apabila pasien diintubasi (Di Gennaro *et al.*, 2020).

## 2.2. X-Foto Toraks

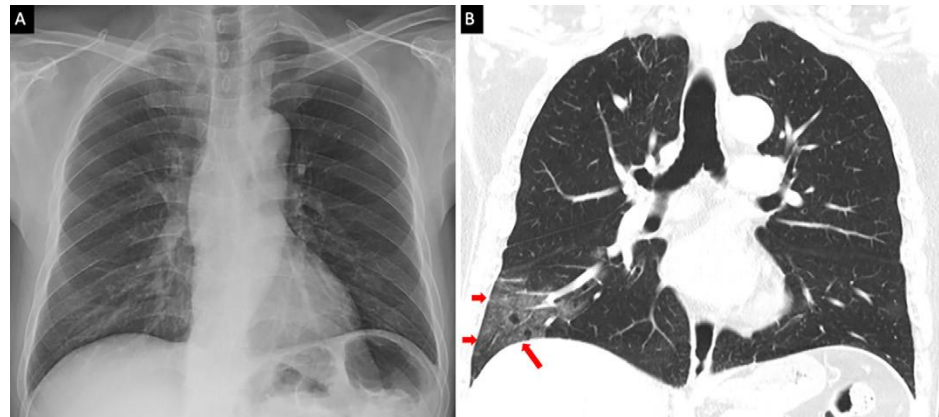
### 2.2.1. Perbandingan X-Foto Toraks dengan *Computed Tomography-Scan* (CT-Scan)

Pemeriksaan X-Foto Toraks secara umum dianggap kurang sensitif dalam mendeteksi kelainan paru pada tahap awal penyakit COVID-19. Pencitraan radiologis dengan menggunakan *Computed Tomography-Scan* (CT-Scan) dianggap sebagai metode yang paling efektif untuk mendeteksi kelainan paru-paru, terutama pada tahap awal penyakit. Selain itu, pemeriksaan serial CT-Scan Toraks dengan interval waktu yang berbeda juga efektif dalam memperkirakan evolusi penyakit. Meskipun memiliki spesifisitas yang rendah dalam membedakan kelainan pada infeksi virus, namun sensitivitasnya tinggi sehingga menjadikan metode ini ideal untuk menilai tingkat keparahan penyakit pada pasien dengan COVID-19 yang terkonfirmasi. (Ai *et al.*, 2020)

CT-Scan adalah metode pencitraan yang dinilai lebih baik dalam proses diagnostik maupun evaluasi, namun seiring berjalannya waktu, jumlah pasien rawat inap semakin meningkat, sehingga terjadi pula peningkatan jumlah pemeriksaan radiologi. Selain itu, prosedur disinfeksi pemeriksaan CT-Scan menghabiskan banyak tempat dan waktu. Hal ini membuat penggunaan CT-Scan dada menjadi sulit untuk rutin dikerjakan sehingga pemeriksaan X-Foto Toraks lebih sering dipilih karena mudah dan efisien untuk dikerjakan. (Cozzi *et al.*, 2020)

Infeksi SARS-CoV-2 memiliki progresifitas yang cepat dalam tingkat keparahan penyakit sehingga membutuhkan suatu metode evaluasi radiologi untuk memudahkan dalam pengelolaan dan pengobatan tepat untuk pasien yang terinfeksi. Pemeriksaan X-Foto Toraks memiliki sensitivitas yang rendah untuk mendeteksi kelainan paru pada tahap awal penyakit, namun X-Foto Toraks dapat digunakan untuk memantau progresifitas dari COVID-19, khususnya pada pasien yang sedang dalam keadaan kritis. (Yasin and Gouda, 2020)





**Gambar 2.1.** Gambaran *ground glass opacities* di lobus kanan bawah perifer menggunakan pemeriksaan CT-Scan (B) yang tidak tampak pada pemeriksaan X-Foto Toraks (A).  
(Ng *et al.*, 2020)

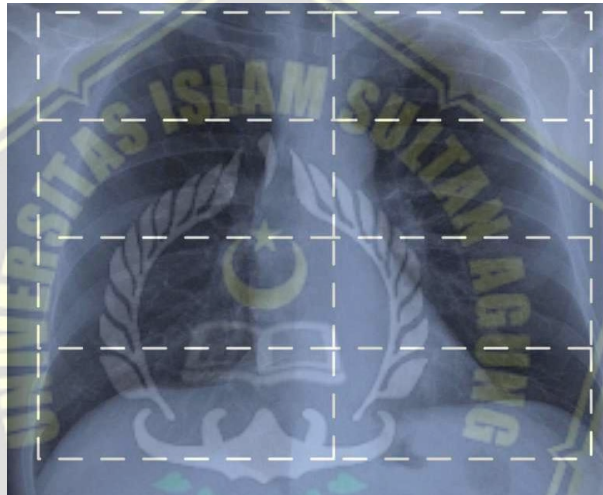
Hasil pemeriksaan radiologi bisa bervariasi antar ahli radiologi karena sifatnya yang subjektif. Hal ini dapat menciptakan bias dalam pembacaan hasil pencitraan dada. Untuk membakukan hasil deskripsi radiologi dan mengubahnya menjadi suatu yang terukur, diperlukan adanya alat pengukuran yang obyektif. Dalam hal inilah diperlukan adanya sistem skoring. Sistem skoring dapat digunakan untuk melakukan monitoring pada pasien dengan cara menilai luas lesi pada paru-paru. (Wasilewski *et al.*, 2020)

### 2.2.2. Derajat luas lesi pada gambaran X-Foto Toraks COVID-19

Derajat luas lesi pada gambaran X-Foto torak pada pasien COVID-19 dapat ditentukan menggunakan beberapa metode, salah satunya menggunakan skoring RALE di mana setiap paru diberi skor 0–4 tergantung luasnya keterlibatan paru.

- Skor 0 : tidak ada keterlibatan;
- Skor 1 :  $\leq 25\%$ ;
- Skor 2 : 25–50%;
- Skor 3 : 50–75%;
- Skor 4 :  $\geq 75\%$  paru-paru.

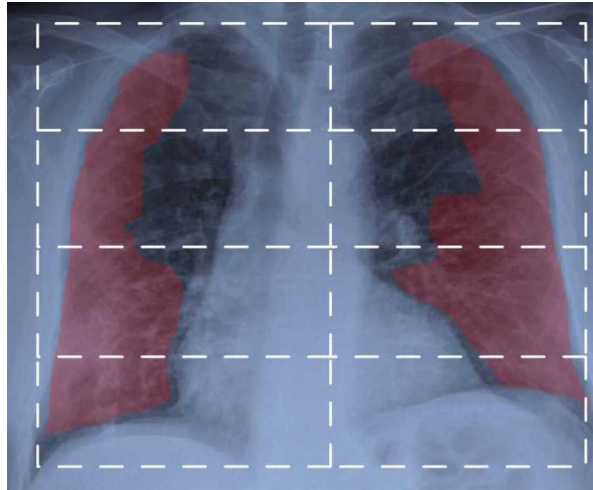
Skor keparahan total dihitung dengan menjumlahkan hasil skor pada paru kanan dan kiri sehingga skor keparahan total berkisar dari 0 sampai 8. (Warren *et al.*, 2018)



**Gambar 2.2.** Gambaran X-Foto Toraks normal dengan skor RALE 0 (Tabik *et al.*, 2020)



**Gambar 2.3.** Gambaran X-Foto Toraks dengan skor RALE 4 (Wasilewski *et al.*, 2020)



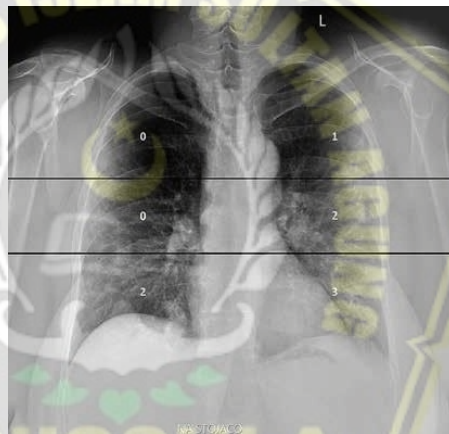
**Gambar 2.4.** Gambaran X-Foto Toraks dengan skor RALE 8  
(Tabik *et al.*, 2020)

Selain menggunakan skoring RALE, metode lain yang umum digunakan adalah *Brixia score system* yang terbagi menjadi dua tahap. Tahap pertama dilakukan dengan cara membagi setiap paru-paru menjadi tiga bagian, yaitu bagian atas (A dan D) berlokasi di atas dari dinding inferior arkus aorta, bagian tengah (B dan E) di antara dinding inferior arkus aorta dan dinding inferior vena pulmonalis dextra inferior, serta bagian bawah (C dan F) di bawah dari dinding inferior vena pulmonalis dextra inferior. Tahap kedua adalah menentukan skor dari setiap bagian paru-paru yang telah dibagi pada tahap pertama di mana diberikan skor 0 jika tidak terdapat abnormalitas paru, skor 1 jika terdapat infiltrat interstitial, skor 2 jika terdapat infiltrat interstitial (dominan) dan alveolar, serta skor 3 jika terdapat infiltrat alveolar (dominan) dan interstitial. Sehingga, skor total dari kedua paru-paru paling tinggi yang

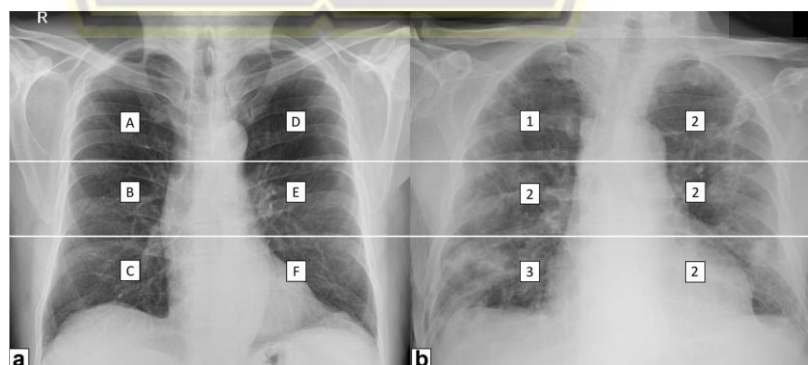
mungkin didapatkan menggunakan *Brixia score system* adalah 18.  
 (Borghesi, Zigliani, Golemi, *et al.*, 2020)



**Gambar 2.5.** Gambaran X-Foto Toraks normal dengan *Brixia score system* 0 (Wasilewski *et al.*, 2020)

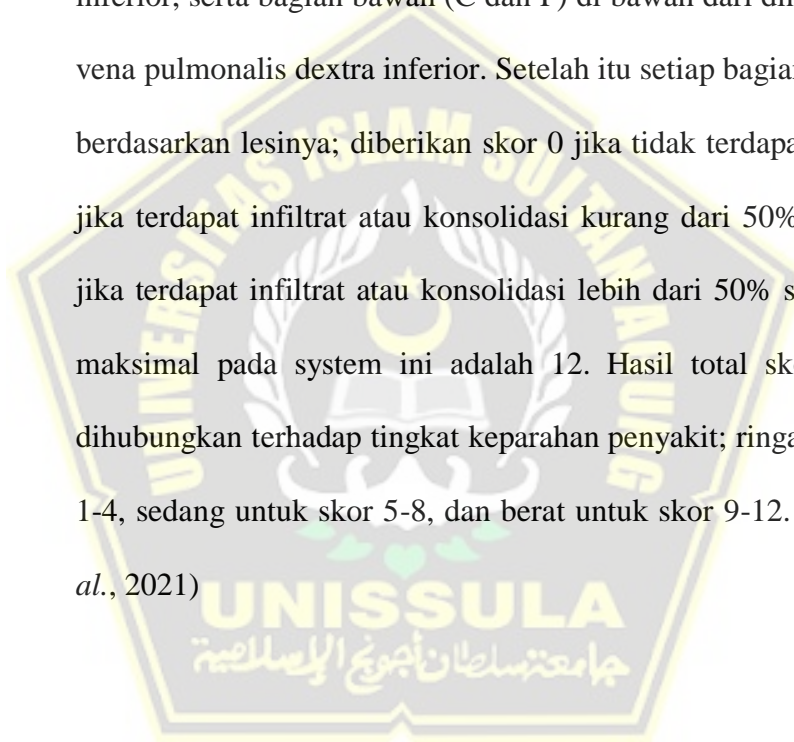


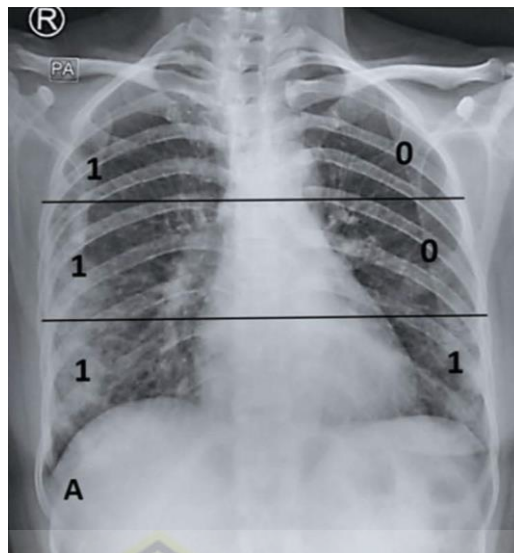
**Gambar 2.6.** Gambaran X-Foto Toraks dengan *Brixia score system* 8 (Wasilewski *et al.*, 2020)



**Gambar 2.7.** Gambaran X-Foto Toraks dengan *Brixia score system* 12 (Maroldi *et al.*, 2021)

Terdapat metode lain yang menghubungkan derajat luas lesi dengan tingkat keparahan, yaitu metode *modified chest X-ray scoring system*. Metode ini dilakukan dengan cara membagi setiap paru menjadi tiga bagian seperti langkah pertama pada *Brixia score system*, yaitu bagian atas (A dan D) berada di atas dari dinding inferior arkus aorta, bagian tengah (B dan E) di antara dinding inferior arkus aorta dan dinding inferior vena pulmonalis dextra inferior, serta bagian bawah (C dan F) di bawah dari dinding inferior vena pulmonalis dextra inferior. Setelah itu setiap bagian paru dinilai berdasarkan lesinya; diberikan skor 0 jika tidak terdapat lesi, skor 1 jika terdapat infiltrat atau konsolidasi kurang dari 50%, dan skor 2 jika terdapat infiltrat atau konsolidasi lebih dari 50% sehingga skor maksimal pada system ini adalah 12. Hasil total skor kemudian dihubungkan terhadap tingkat keparahan penyakit; ringan untuk skor 1-4, sedang untuk skor 5-8, dan berat untuk skor 9-12. (Setiawati *et al.*, 2021)





**Gambar 2.8.** Gambaran X-Foto Toraks dengan skor 4 (ringan)  
*modified chest x-ray scoring system*  
(Setiawati et al., 2021)



**Gambar 2.9.** Gambaran X-Foto Toraks dengan skor 10 (berat)  
*modified chest x-ray scoring system*  
(Setiawati et al., 2021)

Di antara ketiga system skoring tersebut, *Brixia score system* merupakan sistem skoring yang paling baik dalam menggambarkan keparahan penyakit, diikuti oleh *RALE scoring system* dan *modified chest X-Ray scoring system*. (Setiawati et al., 2021)

### 2.3. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*

Ketika terjadi inflamasi sistemik, sistem imunitas tubuh akan memberikan respon fisiologis berupa penurunan jumlah limfosit serta peningkatan jumlah neutrofil dikarenakan adanya regulasi apoptosis. Setelah itu terjadi limfositopenia dan neutrofilia 4-8 jam setelah terjadi cedera dan dapat berlangsung hingga 2-7 hari tergantung derajat cedera yang dialami. Respon inflamasi akut berupa limfositopenia dan neutrofilia inilah yang menjadi dasar pengukuran *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR). NLR merupakan pengukuran yang mudah, cepat, dan murah dikarenakan cukup didapatkan hanya dari hitung darah lengkap. (Sudiartha, Wiargitha and Mahadewa, 2020)

NLR adalah sebuah parameter sederhana untuk dapat mengetahui status inflamasi seorang pasien dengan mudah dan cepat, di mana pada orang dewasa sehat nilai NLR normal berkisar antara 0,78-3,53 (Forget *et al.*, 2017). Nilai NLR akan meningkat ketika seorang pasien mengalami inflamasi yang umumnya disebabkan oleh infeksi virus dan bakteri, peningkatan akan lebih tinggi apabila pasien memiliki penyakit komorbid kronik seperti hipertensi dan diabetes melitus (Imtiaz *et al.*, 2012).

Proses peningkatan NLR pada infeksi virus berawal dari sekresi *chloroquine* dan *hydroxychloroquine* setelah genom virus berhasil berikatan dengan reseptor pada sel tubuh, di mana sekresi *chloroquine* dan *hydroxychloroquine* bertujuan untuk menghambat terjadinya ikatan baru antara genom virus dengan reseptor. Sekresi ini membuat tubuh

meningkatkan produksi makrofag dan neutrofil serta menurunkan produksi sel B, sel T memori, sel T CD8+, dan sel T CD4+ sehingga apabila dihitung nilai NLR terjadi peningkatan di atas normal setelah terjadi infeksi virus akut (Tufan *et al.*, 2020). Studi yang dilakukan oleh Liu (2020) menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan peningkatan NLR hingga 3,6 mengalami gejala berat yang ditandai pasien membutuhkan ventilator, terjadi syok, atau mengalami kegagalan sistem organ, sedangkan pasien COVID-19 tanpa peningkatan NLR mengalami gejala ringan dan sedang (Liu *et al.*, 2020).

#### **2.4. Hubungan Derajat Luas Lesi X-Foto Toraks dengan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio***

Pemeriksaan X-Foto Toraks dan darah rutin merupakan pemeriksaan yang paling banyak dilakukan pada pasien COVID-19 dengan tujuan untuk mengetahui prognosis penyakit terhadap pasien. Pengukuran derajat luas lesi yang tampak pada gambaran X-Foto Toraks dilakukan menggunakan *Brixia score system*. (Borghesi, Zigliani, Golemi, *et al.*, 2020)

Peningkatan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) diakibatkan oleh peningkatan jumlah neutrofil bersamaan dengan penurunan jumlah limfosit, hal ini dipicu oleh respon inflamasi akibat infeksi virus yang membuat terjadinya peningkatan produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit. Sehingga peningkatan nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dianggap sebagai salah satu parameter untuk mengetahui seberapa parah

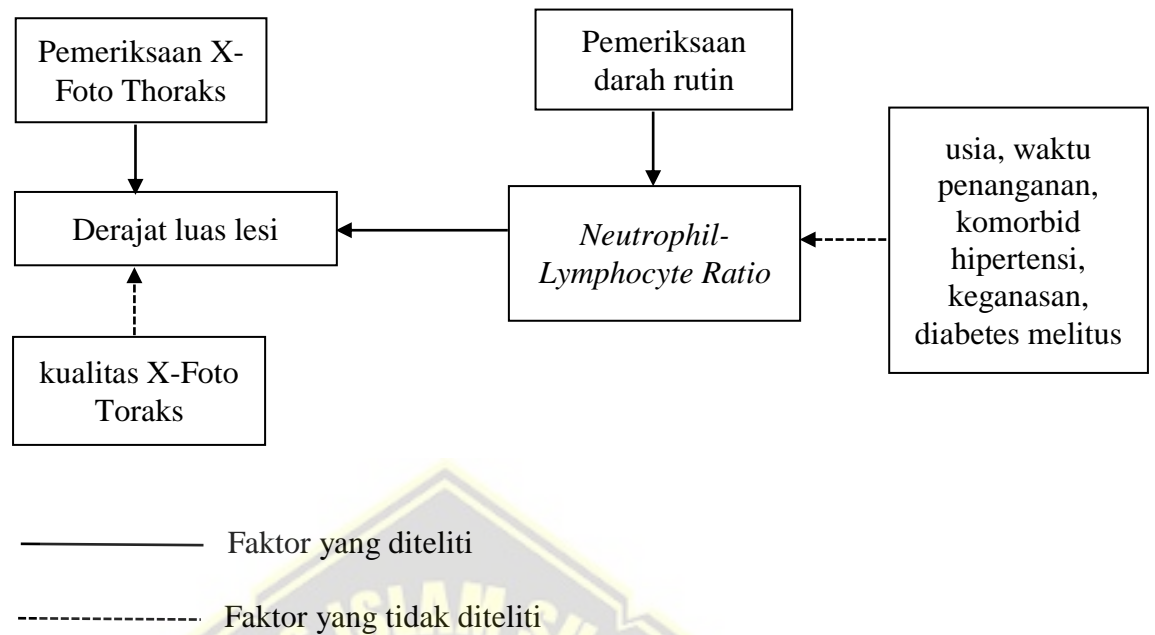


inflamasi yang terjadi akibat infeksi virus yang diderita oleh pasien (Anggraini and Sulistyowati, 2020).

Pada infeksi COVID-19 parah fase akut, dapat terjadi peningkatan jumlah neutrofil diikuti oleh penurunan limfosit, utamanya sel T CD8+ dan sel B, sehingga berdampak pada peningkatan nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) (Qin *et al.*, 2020). Sel T CD8+ dan sel B yang menurun dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pasien yang klinisnya semakin memburuk karena merupakan tanda dari respons inflamasi yang berlebihan. Penelitian terbaru juga membuktikan bahwa sel T helper dan sel T regulator yang berfungsi untuk menekan sitokin proinflamasi juga menurun. Perubahan subkelompok limfosit tersebut memungkinkan terjadinya badai sitokin dan kerusakan jaringan yang lebih buruk karena tidak adanya supresi terhadap respon imun berlebih. (Tufan, Avanoğlu Güler and Matucci-Cerinic, 2020)

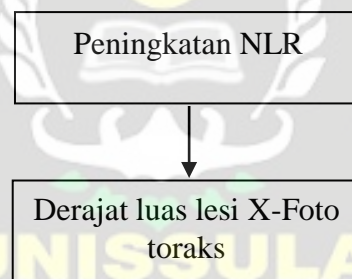
Tingkat keparahan kerusakan jaringan tersebut dapat kita ketahui melalui pencitraan pemeriksaan X-Foto Toraks. Pencitraan X-Foto Toraks dapat menilai kerusakan jaringan pada paru-paru berdasarkan persentase luas lesinya dan dilakukan penentuan derajat luas lesi dari dengan menggunakan metode *Brixia score system* (Borghesi *et al.*, 2020). Sehingga, dapat disimpulkan bahwa kemungkinan terdapat hubungan antara peningkatan nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan derajat luas lesi pemeriksaan X-Foto Toraks pada pasien COVID-19 melalui proses badai sitokin.

## 2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.10. Skema Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.11. Skema Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini terdapat hubungan derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

##### **3.1.1. Jenis Penelitian**

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian observasional analitik.

##### **3.1.2. Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional* untuk meneliti hubungan derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan NLR pada pasien COVID-19.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel**

###### **3.2.1.1. Variabel Bebas (*Independent Variabel*)**

Peningkatan nilai NLR.

###### **3.2.1.2. Variabel Terikat (*Dependent variabel*)**

Derajat luas lesi X-Foto Toraks.

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1. Derajat Luas Lesi X-Foto Toraks**

Penentuan derajat luas lesi X-Foto Toraks menggunakan metode *Brixia score system* dengan skor total berkisar 0 hingga 18. Metode *Brixia score system* dilakukan

dengan cara membagi setiap paru-paru menjadi tiga bagian sebagai berikut.

- i) bagian atas (A dan D) : di atas dinding inferior arkus aorta
- ii) bagian tengah (B dan E) : di antara dinding inferior arkus aorta dan dinding inferior vena pulmonalis dextra inferior
- iii) bagian bawah (C dan F) : di bawah dari dinding inferior vena pulmonalis dextra inferior.

Langkah selanjutnya yaitu menentukan nilai keparahan dari setiap bagian paru-paru yang telah dibagi sebelumnya dengan ketentuan nilai sebagai berikut.

- i) skor 0 : tidak terdapat abnormalitas paru
- ii) skor 1 : terdapat infiltrat intersisial
- iii) skor 2 : terdapat infiltrat intersisial (dominan) dan alveolar
- iv) skor 3 : terdapat infiltrat alveolar (dominan) dan intersisial.

Skala data : Rasio

#### 3.2.2.2. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR)

*Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) adalah hasil pembagian dari jumlah sesungguhnya neutrofil dengan jumlah sesungguhnya limfosit. Pemeriksaan ini biasanya

digunakan untuk mengetahui adanya peradangan atau inflamasi dalam tubuh. Pada orang dewasa sehat nilai NLR normal berkisar antara 0,78-3,53.

Skala data : Rasio

### **3.3. Populasi dan Sampel**

#### **3.3.1. Populasi**

##### **3.3.1.1. Populasi Target**

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien yang telah menjalani terapi COVID-19 dan pemeriksaan X-Foto Toraks di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari-Agustus tahun 2021.

##### **3.3.1.2. Populasi Terjangkau**

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien yang telah menjalani terapi COVID-19 dan pemeriksaan X-Foto Toraks yang memenuhi kriteria inklusi penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari-Agustus tahun 2021.

#### **3.3.2. Sampel**

Sampel penelitian ini adalah pasien pasca terapi COVID-19 dan pemeriksaan X-Foto Toraks di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sebagai berikut :

### 3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Usia pasien lebih dari 18 tahun
2. Pasien dengan diagnosis COVID-19 yang menjalani pemeriksaan X-Foto Toraks dan darah rutin pada hari yang sama
3. Gambaran X-Foto Toraks berkualitas baik

### 3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan komorbid yang disebabkan oleh keganasan, hipertensi, dan diabetes mellitus

### 3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus :

$$n1=n2=\frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ}+Z\beta\sqrt{P1Q1+P2Q2})^2}{(P1-P2)^2}$$

Keterangan :

n1 = besar sampel kelompok 1

n2 = besar sampel kelompok 2

Z $\alpha$  = deviat baku  $\alpha$  = 1,64 (Kesalahan tipe I = 5%)

Z $\beta$  = deviat baku  $\beta$  = 0,84 (Kesalahan tipe II = 20%)

P1 = Proporsi kelompok 1 = 0,98 yang sudah ditetapkan judgement peneliti

P2 = Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya 0,68

$$P = \frac{(P1+P2)}{2}$$

$$= \frac{0,98+0,68}{2} = 0,83$$

$$Q = 1-P = 1-0,83 = 0,17$$

$$Q1 = 1-P1 = 1-0,98 = 0,02$$

$$Q2 = 1- P2 = 1-0,68 = 0,32$$

Dalam penelitian ini,

$$\begin{aligned} NI=N2 &= \frac{(1,64\sqrt{2,0,83,0,17}+0,84\sqrt{0,98,0,02+0,68,0,32})^2}{(0,98-0,68)^2} \\ &= 47,105 \\ &= 47 \end{aligned}$$

Jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 47 pasien COVID-19 selama bulan Januari-Agustus 2021 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### **3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian**

Dalam penelitian instrument yang digunakan adalah rekam medis pasien COVID-19 selama bulan Januari-Agustus yang telah menjalani pemeriksaan X-Foto Toraks dan darah rutin di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### **3.5. Cara Penelitian**

#### **3.5.1. Persiapan Penelitian**

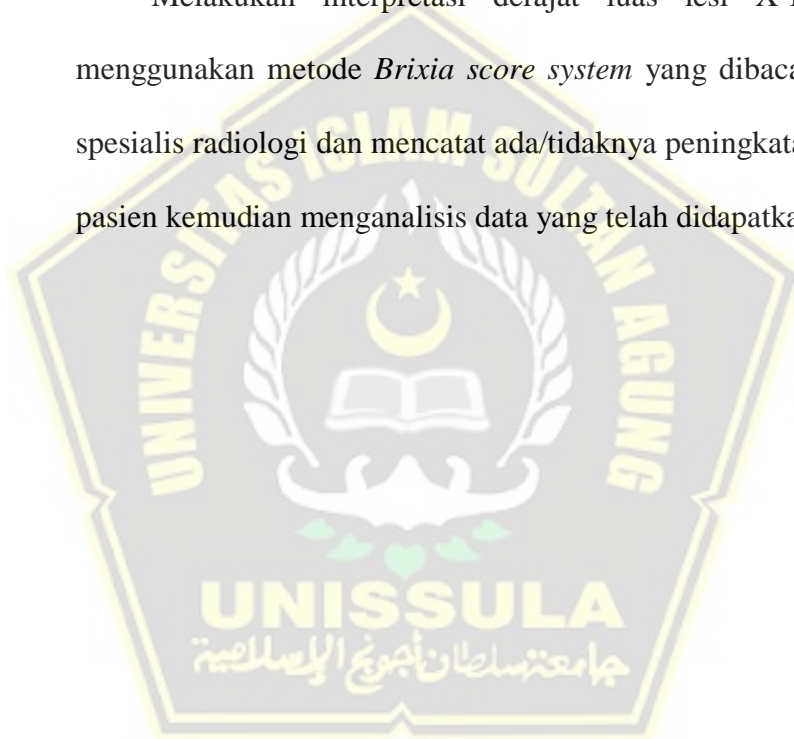
Persiapan penelitian dimulai dari menentukan rumusan masalah, membuat studi pendahuluan, menentukan populasi dan sampel penelitian, dan membuat rancangan penelitian.

#### **3.5.2. Pelaksanaan Penelitian**

Pelaksanaan penelitian terdiri dari pengumpulan data. Data yang diperoleh didapatkan dari hasil X-Foto Toraks dan ada atau tidaknya peningkatan nilai NLR dari pemeriksaan darah rutin pasien.

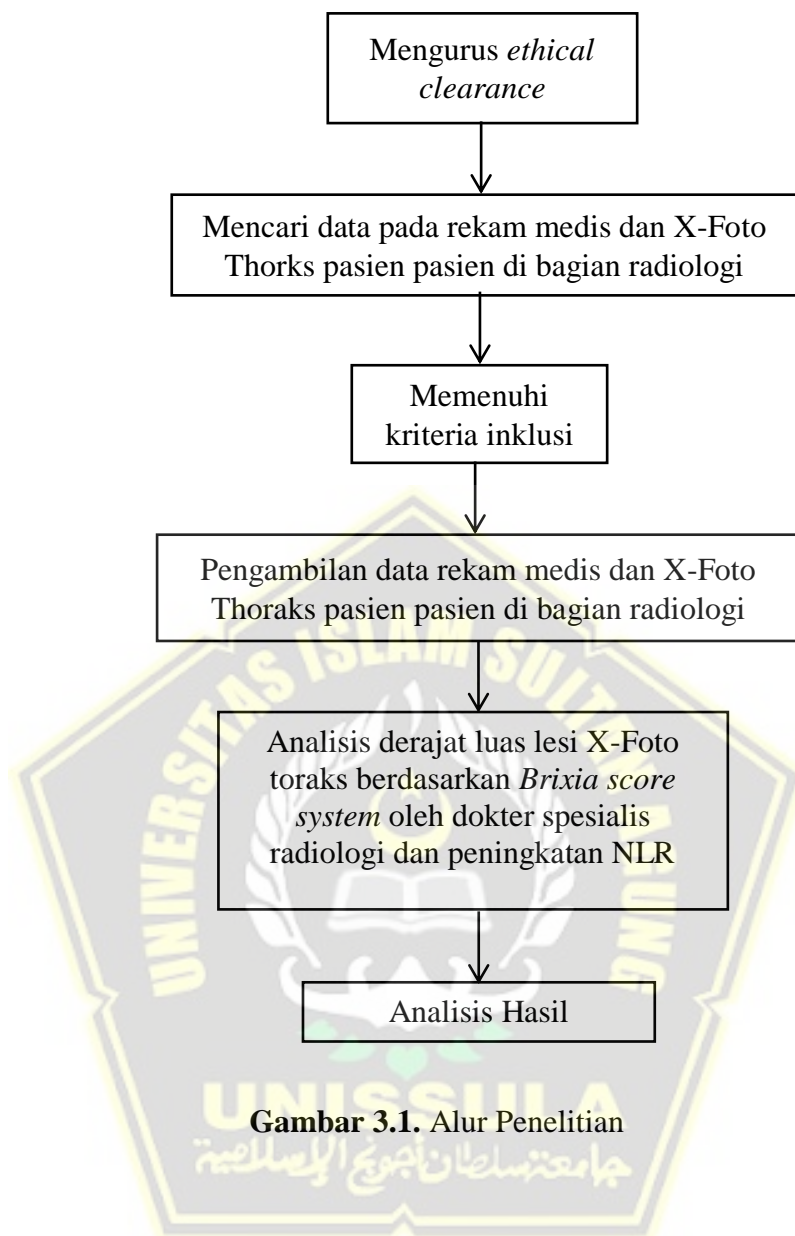
Pertama-tama peneliti akan mengirimkan surat izin penelitian ke bagian litbang Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang guna melakukan analisis data Rekam Medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian mengajukan *ethical clearance* ke bagian bioetik Fakultas Kedokteran UNISSULA. Setelah memperoleh izin, dilakukan pendataan jumlah populasi dan menganalisis populasi sampel sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.

Melakukan interpretasi derajat luas lesi X-Foto Toraks menggunakan metode *Brixia score system* yang dibaca oleh dokter spesialis radiologi dan mencatat ada/tidaknya peningkatan NLR pada pasien kemudian menganalisis data yang telah didapatkan.





### 3.6. Alur Penelitian



### **3.7. Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.7.1. Tempat**

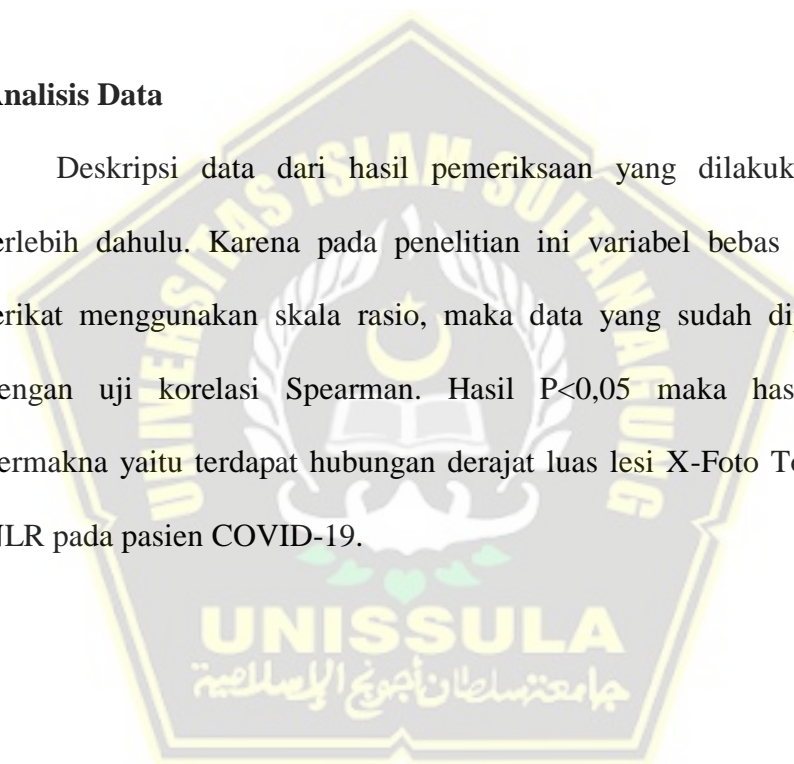
Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

#### **3.7.2. Waktu Pelaksanaan**

Waktu pelaksanaan penelitian pada bulan Desember 2021-Januari 2022.

### **3.8. Analisis Data**

Deskripsi data dari hasil pemeriksaan yang dilakukan disajikan terlebih dahulu. Karena pada penelitian ini variabel bebas dan variabel terikat menggunakan skala rasio, maka data yang sudah diperoleh diuji dengan uji korelasi Spearman. Hasil  $P < 0,05$  maka hasil penelitian bermakna yaitu terdapat hubungan derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan NLR pada pasien COVID-19.



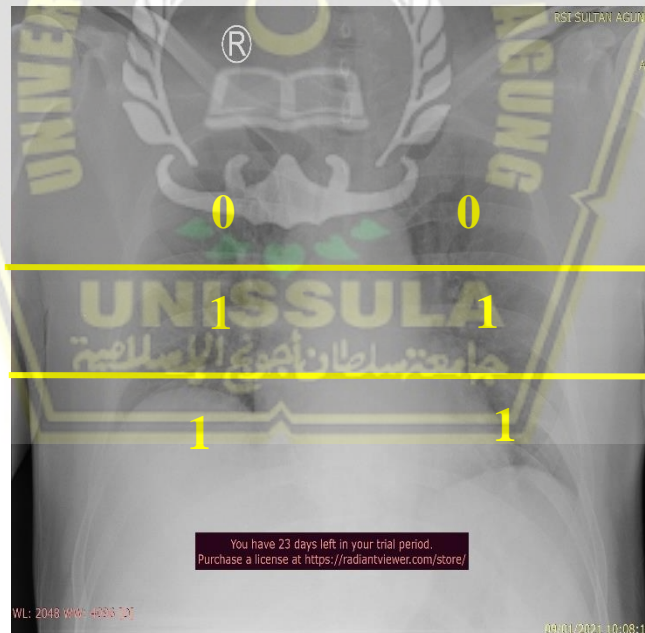
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

##### 4.1.1. Deskripsi Data Penelitian

Penelitian tentang hubungan derajat luas lesi X-foto toraks dengan NLR ini dilakukan pasien COVID-19 sebagai sampel penelitian dan data rekam medis pasien sebagai unit observasi. Jumlah sampel penelitian terdiri atas 47 pasien COVID-19 yang telah menjalani terapi dan pemeriksaan X-foto toraks dan darah rutin di RSI Sultan Agung Semarang pada tahun 2021, tanpa keberadaan komorbid: keganasan, hipertensi dan diabetes mellitus.



**Gambar 4.1.** Gambaran X-Foto Toraks pasien COVID-19 dengan *Brixia score system 4*

Derajat luas lesi X-foto toraks pada pasien COVID-19 dinilai menggunakan *Brixia score system* oleh dokter spesialis radiologi, sedangkan nilai NLR didapatkan dari hasil bagi dari nilai hitung neutrofil dengan nilai hitung limfosit riil. Selain dari data-data tersebut, dalam penelitian ini juga disertakan data karakteristik pasien COVID-19 yang meliputi umur, tanda-tanda vital (denyut nadi/heart rate (HR), laju pernapasan/respiration rate (RR), tekanan darah sistolik (TDS) dan diastolik (TDD), suhu badan), saturasi oksigen (SPO<sub>2</sub>), lama rawat, nilai CRP, dan status pasien. Gambaran mengenai data-data tersebut ditunjukkan sebagai berikut:

**Tabel 4.1. Gambaran karakteristik demografik dan hasil pemeriksaan laboratorium**

|                      | Mean (SD)     | N  | Median | Minimum | Maximum |
|----------------------|---------------|----|--------|---------|---------|
| Umur (tahun)         | 42,0 (13,06)  | 47 | 42,0   | 20,0    | 72,0    |
| HR (x/menit)         | 95,2 (21,26)  | 47 | 91,0   | 20,0    | 167,0   |
| RR (siklus/menit)    | 22,0 (3,40)   | 46 | 20,0   | 18,0    | 35,0    |
| TDS (mmHg)           | 130,3 (14,96) | 47 | 130,0  | 92,0    | 158,0   |
| TDD (mmHg)           | 77,4 (9,57)   | 47 | 80,0   | 48,0    | 101,0   |
| Suhu (°C)            | 36,5 (0,76)   | 47 | 36,0   | 36,0    | 39,0    |
| SPO <sub>2</sub> (%) | 97,5 (2,99)   | 44 | 98,0   | 88,0    | 100,0   |
| Lama rawat (hari)    | 10,2 (3,36)   | 47 | 10,0   | 1,0     | 17,0    |
| NLR                  | 5,4 (7,86)    | 47 | 2,5    | 1,2     | 48,4    |

#### 4.1.2. Hasil Analisis

Berikutnya sebelum analisis untuk mengetahui hubungan antara derajat luas lesi X-foto toraks dengan NLR, maka terlebih dahulu dilakukan pengujian normalitas sebaran data dengan uji

Shapiro Wilk. Hasil uji tersebut ditunjukkan pada Tabel 4.2 sebagai berikut:

**Tabel 4.2. Uji Shapiro Wilk Normalitas derajat luas lesi X-foto toraks dengan NLR**

| Variabel            | Shapiro-Wilk         |    |       |                      |    |       |
|---------------------|----------------------|----|-------|----------------------|----|-------|
|                     | Sebelum transformasi |    |       | Sesudah transformasi |    |       |
|                     | Statistic            | df | p     | Statistic            | df | p     |
| NLR                 | 0,523                | 47 | 0,000 | 0,959                | 47 | 0,096 |
| <i>Brixia score</i> | 0,851                | 47 | 0,000 | 0,714                | 47 | 0,000 |

Berdasarkan Tabel 4.2 diketahui bahwa hasil uji Shapiro Wilk sebelum ditransformasi untuk nilai NLR dan *Brixia score* semua tidak berdistribusi normal karena memiliki nilai  $p < 0,05$ . Syarat uji korelasi parametrik tidak terpenuhi, sehingga hubungan NLR dengan derajat luas lesi X-foto toraks dianalisis dengan uji korelasi Rank Spearman.

Hasil uji korelasi Rank Spearman ditunjukkan pada Tabel 4.3 sebagai berikut:

**Tabel 4.3. Hubungan NLR dengan Derajat Lesi X-Foto Toraks**

|                |                     | NLR |       |
|----------------|---------------------|-----|-------|
| Spearman's rho | <i>Brixia score</i> | R   | 0,503 |
|                |                     | P   | 0,000 |
|                |                     | N   | 47    |

Berdasarkan uji korelasi Rank Spearman menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan derajat lesi X-foto toraks dalam tingkat kekuatan hubungan yang tergolong sedang karena berada di nilai korelasi sebesar 0,400 – 0,599.

## 4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis deskriptif didapatkan bahwa rata-rata umur pasien COVID-19 adalah 42 tahun atau termasuk dalam kategori usia dewasa akhir (antara 36-45 tahun) yang merupakan usia produktif. Hal ini disebabkan karena usia produktif merupakan usia dengan mobilitas tinggi dan berpeluang tinggi untuk berinteraksi sosial sehingga risiko tertular COVID-19 juga tinggi (Elviani *et al*, 2021).

Berdasarkan data hasil pemeriksaan tanda-tanda vital pasien COVID-19, didapatkan bahwa rata-rata denyut nadi pasien adalah 95,2 x/menit yaitu termasuk dalam kategori normal karena ada di kisaran 60-100 x/menit. Rata-rata laju pernapasan pasien 22,0 siklus/menit atau melebihi laju pernapasan normal yang pada orang dewasa adalah 8-12 siklus/menit. Rata-rata tekanan darah sistole pasien yaitu 130,3 mmHg termasuk dalam kisaran normal (90-140 mmHg) dengan rata-rata tekanan darah diastole sebesar 77,4 mmHg yang juga termasuk dalam kisaran normal (60-90 mmHg). Rata-rata suhu tubuh pasien yaitu 36,5<sup>0</sup>C atau termasuk dalam suhu tubuh normal bagi orang dewasa (yaitu berkisar antara 36,1 – 37,5<sup>0</sup>C). Rata-rata saturasi oksigen 97,5% atau di kisaran normal (antara 95 – 100%). Tanda-tanda vital pasien COVID-19 dalam penelitian ini, semua tergolong normal atau dalam kondisi stabil. Hal ini dikarenakan pengukuran tanda-tanda vital pasien yang dilakukan di hari pertama sudah melalui terapi awal di IGD, sehingga tanda-tanda vital sudah tergolong normal saat dilakukan pengukuran. Selain itu, pasien dengan sistem imun yang baik akan memberi

respon berupa peningkatan aktivasi sel T CD8+ sehingga tanda dan gejala yang dialami pasien tidak berat (Susilo *et al.*, 2020).

Rata-rata lama rawat inap pasien COVID-19 dalam penelitian ini adalah 10,2 hari. Lama rawat inap ini tergolong lebih singkat dari yang rata-rata berlaku bagi pasien COVID-19 yaitu selama 14 hari yang juga merupakan periode infeksius dari SARS-Cov2. Lama rawat inap yang lebih singkat tersebut diantaranya juga dapat disebabkan oleh tanda-tanda vital pasien yang stabil.

Berdasarkan hasil penghitungan *Brixia score system* didapatkan rata-rata sebesar 4,21 atau tergolong rendah karena nilai maksimal *Brixia score system* adalah 18, menandakan bahwa derajat luas lesi pada paru-paru pasien COVID-19 tidak dalam kondisi yang parah karena *Brixia score system* efektif menilai derajat keparahan pasien COVID-19 (Salsabilla *et al.*, 2022). *Brixia score system* menilai secara semi kuantitatif keparahan dan perkembangan paru-paru pada pasien COVID-19 dengan cara mengamati ada tidaknya kelainan paru, keberadaan infiltrat interstitial serta alveolar. Skor tinggi menunjukkan kondisi keparahan paru-paru (Yanti *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil penghitungan NLR, didapatkan rata-rata sebesar 5,4 atau diatas kisaran nilai normal (0,78 – 3,53) (Forget *et al.*, 2017). NLR yang tinggi tersebut menandakan bahwa pasien mengalami inflamasi akibat infeksi SARS-Cov2. NLR yang tinggi disebabkan karena peningkatan jumlah neutrofil disertai dengan penurunan jumlah limfosit (Anggraini *et al.*, 2020). NLR yang tinggi juga menunjukkan tingkat keparahan dan

menjadi salah satu biomarker prognostik yang berpengaruh terhadap tingkat keparahan kerusakan paru pada pasien COVID-19 (Yang *et al.*, 2020).

NLR pada penelitian ini terbukti berhubungan secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dengan derajat luas lesi X-foto toraks yang direpresentasi dengan *Brixia score*. Hubungan tersebut terjadi karena NLR yang tinggi pada pasien COVID-19 merepresentasi tingginya respon inflamasi dan penurunan limfosit akibat ketidakseimbangan imun. Replikasi virus SARS-Cov2 yang terjadi secara cepat mengakibatkan respon interferon (IFN) menjadi tertunda sehingga menyebabkan sel T rentan mengalami apoptosis, sehingga dapat menghambat pembersihan virus secara tepat waktu. Berikutnya sebagian dari neutrofil tersebut disamping juga monosit bermigrasi ke lokasi infeksi dan berinfiltrasi ke paru-paru (Fraga-Silva *et al.*, 2021). Peristiwa tersebut mengkonfirmasi mengapa peningkatan neutrofil tidak hanya terjadi di dalam darah, tetapi juga ditemukan pada jaringan paru-paru (Blanch-Ruiz *et al.*, 2022).

Penurunan limfosit terkait dengan mekanisme *immune-escape* dari virus yang berhubungan dengan infeksi langsung limfosit oleh virus atau myelosupresi oleh respon antivirus. Proliferasi virus mengakibatkan efek toksik pada limfosit, dan penurunan limfosit selanjutnya melemahkan respon imun terhadap virus, membentuk lingkaran setan atau *vicious circle*. Respons imun yang tidak terkontrol dan bereaksi berlebihan salah satunya akan menyebabkan kerusakan alveolar difus, disamping menyebabkan badai



sitokin, kerusakan multiorgan, dan berakhir pada kematian (Fraga-Silva *et al.*, 2021).

Infiltrasi neutrofil di kapiler paru dengan ekstrasvasasi ke ruang alveolar pada pasien COVID-19, menunjukkan bahwa inflamasi telah terjadi di seluruh saluran pernapasan bagian bawah. Meskipun neutrofil berperan protektif dalam merespon infeksi, namun aktivasinya yang tinggi dan tidak terkendali dapat berefek merugikan dan mengakibatkan pneumonia dan/atau ARDS yang merupakan dua bentuk komplikasi utama pada pasien COVID-19. ARDS adalah sindrom akut yang dapat disebabkan oleh pneumonia atau gangguan paru lainnya, dan ditandai dengan kegagalan pernapasan non-kardiogenik dan kekeruhan bilateral di paru-paru, yang menyebabkan gangguan oksigenasi (Blanch-Ruiz *et al.*, 2022).

Adanya hubungan antara NLR dengan derajat luas lesi toraks menunjukkan bahwa NLR dapat digunakan untuk memprediksi kerusakan organ paru pada pasien COVID-19. Namun tingkat hubungan antara NLR dengan derajat luas lesi X-foto toraks masih tergolong sedang, menunjukkan bahwa terdapat faktor lain yang berhubungan dengan derajat luas lesi X-foto toraks.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak mempertimbangkan faktor lain yang ikut berhubungan dengan variabel NLR, yaitu indeks massa tubuh. Keterbatasan lain yaitu tidak mempertimbangkan gejala klinis yang dimiliki oleh pasien di mana hal tersebut cukup berpengaruh terhadap luas lesi X-foto toraks pasien COVID-19 (Johansyah, 2021).

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat hubungan derajat luas lesi X-Foto Toraks dengan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19.
- 5.1.2. Derajat luas lesi X-Foto Toraks pada pasien COVID-19 menggunakan *Brixia score system* didapatkan rata-rata sebesar 4,21.
- 5.1.3. Rata-rata *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien COVID-19 adalah sebesar 5,4.

#### 5.2. Saran

- 5.2.1. Penelitian mendatang penguji dapat mengatur kriteria indeks massa tubuh sampel agar variabel yang mempengaruhi NLR dapat terkendali.
- 5.2.2. Penelitian mendatang juga dapat menguji hubungan NLR dengan derajat luas lesi X-foto toraks dengan mempertimbangkan derajat klinis yang ditunjukkan oleh pasien COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ai, T. *et al.* (2020) 'Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases', *Radiology*, 296(2), pp. E32–E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
- Anggraini, N. W. P. and Sulistyowati, S. (2020) 'Low neutrophil-to-lymphocyte ratio decreases risk of coronavirus disease in pregnant women', *Universa Medicina*, 39(2), p. 88. doi: 10.18051/univmed.2020.v39.88-96.
- Arianto, B. (2021) 'Dampak Pandemi COVID-19 terhadap Perekonomian Dunia', *Jurnal Ekonomi Perjuangan*, 2(2), pp. 212–224. doi: 10.36423/jumper.v2i2.665.
- Blanch-Ruiz, M. A. *et al.* (2022) 'Role of neutrophil extracellular traps in covid-19 progression: An insight for effective treatment', *Biomedicines*, 10(1), pp. 1–18. doi: 10.3390/biomedicines10010031.
- Borghesi, A., Zigliani, A., Golemi, S., *et al.* (2020) 'Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy', *International Journal of Infectious Diseases*, 96, pp. 291–293. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.021.
- Borghesi, A., Zigliani, A., Masciullo, R., *et al.* (2020) 'Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients', *Radiologia Medica*, 125(5), pp. 461–464. doi: 10.1007/s11547-020-01202-1.
- Cozzi, D. *et al.* (2020) 'Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome', *Radiologia Medica*, 125(8), pp. 730–737. doi: 10.1007/s11547-020-01232-9.
- Elviani, R., Anwar, C. and Januar Sitorus, R. (2021) 'Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19', *JAMBI MEDICAL JOURNAL 'Jurnal Kedokteran dan Kesehatan'*, 9(1), pp. 204–209. doi: 10.22437/jmj.v9i1.11263.
- Forget, P. *et al.* (2017) 'What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?', *BMC Research Notes*, 10(1), pp. 1–4. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
- Fraga-Silva, T. F. de C. *et al.* (2021) 'COVID-19: Integrating the Complexity of Systemic and Pulmonary Immunopathology to Identify Biomarkers for Different Outcomes', *Frontiers in Immunology*, 11(March 2020), pp. 1–18. doi: 10.3389/fimmu.2020.599736.
- Di Gennaro, F. *et al.* (2020) 'Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8). doi: 10.3390/ijerph17082690.

Imtiaz, F. *et al.* (2012) 'Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population', *International Archives of Medicine*, 5(1), p. 2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2.

Jawetz, Melnick and Aldeberg (2004) 'Mikrobiologi Iftdokteran', 23, pp. 251–257.

Johansyah, C. L. (2021) *Hubungan Gejala Klinis dengan Gambaran Foto Toraks Pasien Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Juli-Desember 2020*. Universitas Hasanuddin.

Kim, S. H. *et al.* (2021) 'Differences in Clinical Characteristics and Chest Images between Coronavirus Disease 2019 and Influenza-Associated Pneumonia', *Diagnostics*, 11(2), pp. 1–8. doi: 10.3390/diagnostics11020261.

Liu, J. *et al.* (2020) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage', *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.

Liu, X. *et al.* (2016) 'Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study', *Mediators of Inflammation*, 2016. doi: 10.1155/2016/8191254.

Maroldi, R. *et al.* (2021) 'Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia?', *European Radiology*, 31(6), pp. 4016–4022. doi: 10.1007/s00330-020-07504-2.

Ng, M. Y. *et al.* (2020) 'Imaging profile of the covid-19 infection: Radiologic findings and literature review', *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(1). doi: 10.1148/ryct.2020200034.

Ouassou, H. *et al.* (2020) 'The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention', *Journal of Immunology Research*, 2020(July). doi: 10.1155/2020/1357983.

Qin, C. *et al.* (2020) 'Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China', *SSRN Electronic Journal*. doi: 10.2139/ssrn.3541136.

da Rosa Mesquita, R. *et al.* (2020) 'Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review', *Wiener Klinische Wochenschrift*. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4.

Salsabilla, N., Triyani, Y. and Hadiati, D. E. (2022) 'Scoping Review: Efektivitas Chest X-Ray Brixia Score untuk Menilai Derajat Keparahan COVID-19', *Bandung Conference Series: Medical Science*, 2(1), p. abstract.

Sanyaolu, A. *et al.* (2020) 'Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19', *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), pp. 1069–1076. doi: 10.1007/s42399-020-00363-4.

Setiawati, R. *et al.* (2021) 'Modified Chest X-Ray Scoring System in Evaluating Severity of COVID-19 Patient in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia', *International Journal of General Medicine*, Volume 14, pp. 2407–2412. doi: 10.2147/ijgm.s310577.

Sudiartha, I. P. G., Wiargitha, I. K. and Mahadewa, T. G. B. (2020) 'Perbedaan nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) terhadap pemeriksaan kultur darah dalam mendiagnosis sepsis pada pasien peritonitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia', *Intisari Sains Medis*, 11(1), p. 165. doi: 10.15562/ism.v11i1.571.

Susilo, A. *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), p. 45. doi: 10.7454/jpdi.v7i1.415.

Tabik, S. *et al.* (2020) 'COVIDGR Dataset and COVID-SDNet Methodology for Predicting COVID-19 Based on Chest X-Ray Images', *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 24(12), pp. 3595–3605. doi: 10.1109/JBHI.2020.3037127.

Trougakos, I. P. *et al.* (2021) 'Insights to SARS - CoV - 2 life cycle , pathophysiology , and rationalized treatments that target COVID - 19 clinical complications', *Journal of Biomedical Science*, pp. 1–18. doi: 10.1186/s12929-020-00703-5.

Tufan, A., Avanoğlu Güler, A. and Matucci-Cerinic, M. (2020) 'Covid-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs', *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), pp. 620–632. doi: 10.3906/sag-2004-168.

Warren, M. A. *et al.* (2018) 'Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS.', *Thorax*, 73(9), pp. 840–846. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211280.

Wasilewski, P. G. *et al.* (2020) 'COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging – A review', *Polish Journal of Radiology*, 85(1), pp. e361–e368. doi: 10.5114/pjr.2020.98009.

Yang, A.-P. *et al.* (2020) 'The Diagnostic and Predictive Role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients', *Int Immunopharmacol*, 84(Jul), p. 106504.

Yang, X. *et al.* (2020) 'Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study', *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), pp. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

Yanti, B. and Hayatun, U. (2020) 'Peran pemeriksaan radiologis pada diagnosis Coronavirus disease 2019', *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(1), pp. 53–57. doi: 10.24815/jks.v20i1.18300.

Yasin, R. and Gouda, W. (2020) 'Chest X-ray findings monitoring COVID-19 disease course and severity', *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 51(1). doi: 10.1186/s43055-020-00296-x.

Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ', (January).

