

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN
MORTALITAS PASIEN COVID-19
(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh
Hirza Millatya
30101800078

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022**

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN
MORTALITAS PASIEN COVID-19**

**(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021)**

Dipersiapkan dan disusun oleh:

Hirza Millatya

30101800078

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 9 Maret 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi, M.Si. Med., SpPK

Anggota Tim Penguji I

11 Maret 2022

dr. Rahayu, SpMK, M.Biomed

Pembimbing II

Digitally signed
by Andina Putri
Aulia
Date: 2022.03.21
16:35:45 +07'00'

dr. Andina Putri Aulia, M.Si.

Anggota Tim Penguji II

dr. Mochammad Soffan, M.H

Semarang, 21 Maret 2022



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SpKF, S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Hirza Millatya

NIM : 30101800078

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN
MORTALITAS PASIEN COVID-19**

**(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021)”¹**

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

Semarang, 1 Maret 2022



Hirza Millatya

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya penulis diberikan kesehatan dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul, **“HUBUNGAN ANTARA NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO DENGAN MORTALITAS PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021)”** Karya tulis ilmiah ini merupakan syarat mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki penulis. Penulis mendapatkan banyak bantuan, dorongan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam proses perizinan data-data.
2. Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi, M.Si. Med., Sp.PK selaku dosen Pembimbing I yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini hingga dapat terselesaikan.

3. dr. Andina Putri Aulia, M.Si, selaku dosen Pembimbing II yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam membimbing saya sehingga penyusunan karya tulis ilmiah ini dapat selesai.
4. dr. Rahayu, Sp.MK, M.Biomed selaku dosen Penguji I yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah.
5. dr. Mochammad Soffan, M.H. selaku dosen Penguji II yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
6. Kepala Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang beserta seluruh staf dan jajarannya yang telah memfasilitasi pengambilan data dari awal sampai selesai.
7. Seluruh pihak yang telah membantu saya untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Semoga Allah SWT, meridhoi dan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 1 Maret 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. COVID-19.....	5
2.1.1. Gambaran Umum.....	5
2.1.2. Faktor Risiko.....	5
2.1.3. Patogenesis COVID-19.....	6
2.1.4. Derajat COVID-19.....	8
2.1.5. Diagnosis.....	9
2.2. <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....	10
2.2.1. Definisi.....	10
2.2.2. Peran NLR pada COVID-19.....	11

2.2.3.	Faktor yang Mempengaruhi NLR.....	12
2.3.	Mortalitas Pasien COVID-19.....	14
2.4.	Hubungan antara NLR dengan Mortalitas Pasien COVID-19.....	16
2.5.	Kerangka Teori	18
2.6.	Kerangka Konsep.....	18
2.7.	Hipotesis	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		19
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	19
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	19
3.2.1.	Variabel	19
3.2.2.	Definisi Operasional	19
3.3.	Populasi dan Sampel.....	20
3.2.3.	Populasi Penelitian.....	20
3.2.4.	Sampel Penelitian.....	20
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	22
3.4.1.	Instrumen Penelitian	22
3.4.2.	Bahan Penelitian	22
3.5.	Cara Penelitian.....	23
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
3.6.1.	Tempat	23
3.6.2.	Waktu	23
3.7.	Alur Penelitian	24
3.8.	Analisis Data.....	25
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		26
4.1.	Hasil Penelitian	26
4.1.1.	Karakteristik Pasien	26
4.1.2.	Gambaran <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i> (NLR)	27
4.1.3.	Hubungan NLR dengan Mortalitas	27
4.2.	Pembahasan	28

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	34
5.1. Kesimpulan	34
5.2. Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN.....	40



DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ACE-I	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease-2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
LDH	: <i>Laktat Dehidrogenase</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NLR	: <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracelluller Traps</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
PD-1	: <i>Programmed Cell Death Protein-1</i>
RT-PCR	: <i>Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TIM-3	: <i>T Cell Immunoglobulin and Mucin Domain 3</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	18
Gambar 2.2. Kerangka Konsep	18
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	24



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Rentang Nilai r	25
Tabel 4.1. Karakteristik Pasien	26
Tabel 4.2. Gambaran NLR	27



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Deskriptif Data Pasien COVID-19	40
Lampiran 2. Hasil Analisis NLR dengan Mortalitas Pasien	47
Lampiran 3. Ethical Clearance	50
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	51
Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian	52
Lampiran 6. Surat Pengantar Ujian Hasil	53



INTISARI

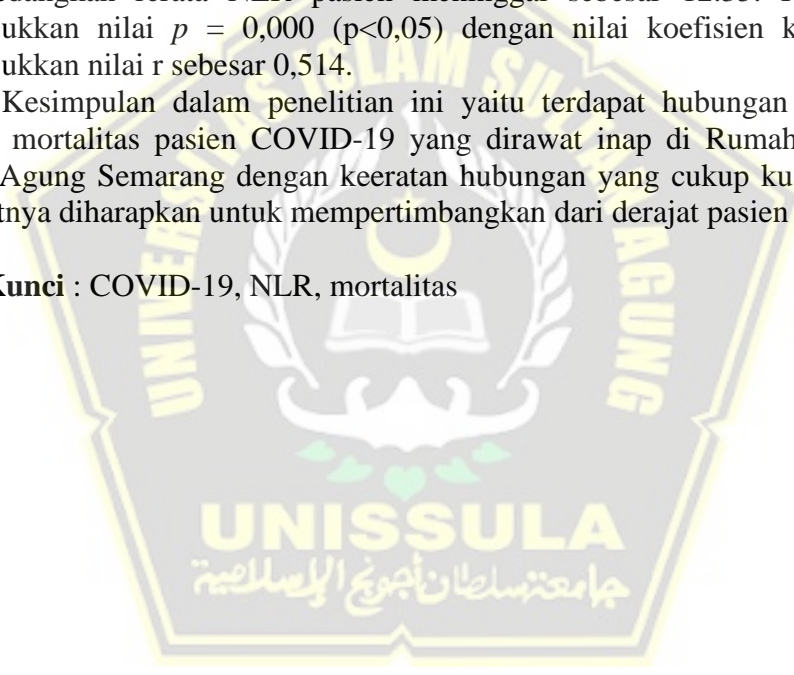
Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan salah satu parameter yang digunakan sebagai skrining awal untuk menentukan prognosis COVID-19. Pada pasien COVID-19 terjadi peningkatan NLR. Sejauh ini, penelitian mengenai hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien rawat inap COVID-19 masih terbatas. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif ini melibatkan subjek sebanyak 90 orang pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Mei - Agustus 2021. Data diperoleh melalui pencatatan rekam medis. Data berskala kategorik dan diuji dengan metode korelasi spearman menggunakan aplikasi SPSS versi 22.

Hasil dari penelitian ini didapatkan rerata NLR pasien yang sembuh sebesar 4,74 sedangkan rerata NLR pasien meninggal sebesar 12.35. Hasil analisis menunjukkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) dengan nilai koefisien korelasi yang menunjukkan nilai r sebesar 0,514.

Kesimpulan dalam penelitian ini yaitu terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan keeratan hubungan yang cukup kuat. Penelitian selanjutnya diharapkan untuk mempertimbangkan dari derajat pasien COVID-19.

Kata Kunci : COVID-19, NLR, mortalitas



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV 2) merupakan virus penyebab penyakit *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19). Virus tersebut merupakan virus RNA yang transmisinya melalui droplet sehingga sangat mudah untuk menular (Yuliana, 2020). Virus ini menyebar sangat agresif di berbagai negara sehingga ditetapkan sebagai pandemi pada awal tahun 2020 (WHO, 2020). *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dalam darah merupakan parameter laboratorium yang dapat digunakan untuk *screening* dan menentukan prognosis COVID-19 disamping parameter hematologi lainnya. NLR dapat digunakan sebagai salah satu indikator respon inflamasi untuk menilai prognosis pada infeksi virus (Vafadar *et al.*, 2021). Xia (2020) mendapatkan bahwa peningkatan NLR dapat berfungsi sebagai tanda peringatan dini COVID-19 yang berat. Keunggulan dari pemeriksaan NLR adalah murah dan mudah dibandingkan dengan pemeriksaan interleukin atau CRP (Wibisana *et al.*, 2019). Sejauh ini penelitian mengenai hubungan NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 masih terbatas, sehingga perlu dibuktikan secara ilmiah.

Data *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa jumlah kasus positif COVID-19 per 1 Maret 2022 adalah 434.154.739 orang dengan angka kematian mencapai 5.944.342 orang. Jumlah kasus positif COVID-19 yang dilaporkan di Indonesia dari bulan Maret 2020 hingga 1 Maret 2022

semakin meningkat dengan jumlah total 5.589.176 kasus positif COVID-19 dengan penambahan 25.054 untuk kasus infeksi baru COVID-19 dan kematian sebanyak 148.660 orang. Jawa Tengah menduduki peringkat ketiga dengan jumlah kasus COVID-19 sebanyak 576.534 orang (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021). Data dari Pemerintah Kota Semarang menunjukkan jumlah kasus sebanyak 98.382 orang. Adanya pandemi ini mengakibatkan banyak sekali dampak di berbagai bidang. Pemerintah menerapkan pembatasan sosial dengan tujuan meminimalisir rantai penularan COVID-19 yang selanjutnya diharapkan pandemi ini segera berakhir (Kusnaya *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 menyerang imunitas tubuh ditandai dengan munculnya demam. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa akan terjadi gangguan respon imun pada pasien derajat sakit berat (Lagunas-Rangel, 2020). Saat terjadi inflamasi akan memunculkan respon fisiologis berupa penurunan jumlah limfosit serta peningkatan jumlah neutrofil yang disebabkan ketidakseimbangan respon inflamasi. Terjadinya neutrofilia dan limfositopenia dapat menjadi dasar pengukuran rasio neutrofil limfosit atau disebut dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR). Pentingnya identifikasi ini untuk memprediksi kondisi pasien yang berisiko mengarah ke perburukan dapat melalui pemeriksaan laboratorium yang sederhana seperti pemeriksaan NLR. Pemeriksaan NLR merupakan salah satu *biomarker* penentu prognosis infeksi virus sehingga dapat digunakan sebagai indikator kemungkinan keparahan penyakit (Vafadar *et al.*, 2021).

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dipilih sebagai tempat penelitian karena merupakan salah satu rumah sakit rujukan di Kota Semarang dan sekitarnya, sehingga peneliti melakukan penelitian tersebut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata nilai NLR pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
3. Menganalisis hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

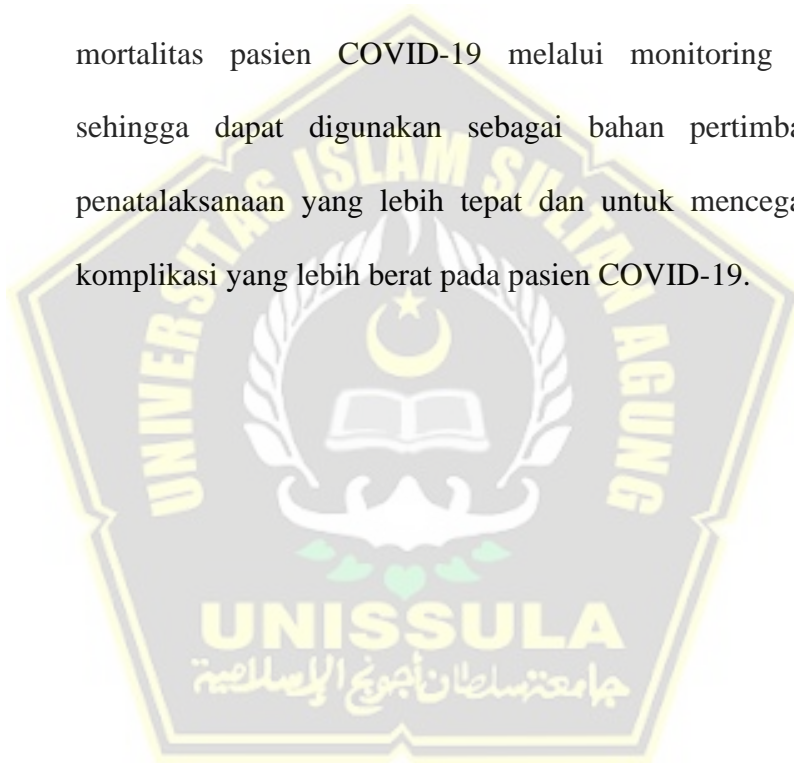
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan menjadi dasar penelitian selanjutnya bahwa terdapat hubungan yang cukup kuat antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi tentang hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 melalui monitoring laboratorium sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penatalaksanaan yang lebih tepat dan untuk mencegah terjadinya komplikasi yang lebih berat pada pasien COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Gambaran Umum

COVID-19 diakibatkan oleh SARS-CoV-2 adalah penyakit infeksi menular yang menyerang sistem pernafasan. SARS-CoV-2 adalah jenis baru dari *coronavirus* yang ditemukan di kota Wuhan pada bulan Desember 2019 yang berasal dari genus *betacoronavirus* RNA untai tunggal (Levani *et al.*, 2021). WHO mengumumkan bahwa COVID-19 menjadi Darurat Kesehatan Global dan ditetapkan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (WHO, 2020). Untuk pertama kalinya ditemukan 2 kasus baru di Indonesia pada 2 Maret 2020 dan saat ini jumlah kasus mencapai 3.639.616 orang (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021). Pasien COVID-19 akan menunjukkan gejala berupa batuk, demam, *fatigue*, *anorexia*, sesak nafas dan myalgia, sedangkan gejala yang tidak spesifik dapat berupa anosmia dan ageusia. Transmisi SARS-CoV-2 terjadi melalui droplet yang keluar saat bersin maupun batuk (Susilo *et al.*, 2020).

2.1.2. Faktor Risiko

Usia, penyakit komorbid, dan derajat keparahan pasien menjadi faktor risiko dari mortalitas COVID-19. Pasien usia lanjut rentan terkena infeksi dikarenakan terjadi *immunosenescence* atau keadaan

dimana terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh yang akan meningkatkan kemungkinan terjadinya badai sitokin (PAPDI *et al.*, 2020). Pada individu usia muda di bawah 18 tahun dengan daya tahan tubuh bagus biasanya hanya terjadi kasus ringan sehingga tidak memerlukan rawat inap (Pariang *et al.*, 2020).

Pasien dengan komorbid seperti penyakit paru kronis, ginjal kronis, penyakit jantung, diabetes melitus, dan kanker akan rentan terhadap SARS-CoV-2 (Gaertner, 2020). Jenis kelamin pria juga menjadi salah satu faktor risiko karena dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Ekspresi reseptor ACE2 pada pasien DM, hipertensi, dan perokok diduga mengalami peningkatan. Pasien dengan riwayat pengobatan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) atau *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) diduga berisiko mengalami gejala lebih berat. Pada pasien kanker dan penyakit hati kronik terjadi reaksi immunosupresif dan supresi induksi agen proinflamasi sehingga akan rentan terhadap SARS-CoV-2 yang berujung pada *outcome* yang buruk (Liang *et al.*, 2020).

2.1.3. Patogenesis COVID-19

Infeksi SARS-CoV-2 menyerang sistem kekebalan tubuh, terutama pada saluran nafas yang melapisi alveoli, yaitu pada sel pneumosit tipe II (Levani *et al.*, 2021). Sel pneumosit tipe II akan memproduksi surfaktan yaitu suatu campuran antara protein dengan kompleks lemak. Surfaktan ini berfungsi untuk menurunkan tegangan

pada alveolus (Sherwood, 2012). Glikoprotein *enveloped spike* (S) dari SARS-CoV-2 membentuk suatu ikatan dengan reseptor ACE2 dan dipengaruhi oleh *Transmembrane Protease Serine 2* (TMPRSS2) yang terjadi di plasma membran sel melalui fusi membran dan diperantarai oleh protein S2 (Kordzadeh *et al.*, 2020). Reseptor ACE2 merupakan pintu masuk virus ke sel inang yang tersebar di berbagai sel organ, seperti mukosa nasofaring, sel epitel alveolar paru, mukosa traktus gastrointestinal, dan sel enterosit usus halus (Yuliana, 2020). Proses infeksi lanjutan dari SARS-CoV-2 yaitu akan terjadi pelepasan genom RNA virus ke dalam sel, proses translasi menjadi poliprotein pp1a dan 1ab dan diakhiri dengan proteolisis yang nantinya akan bereplikasi membentuk virion baru yang dirakit di retikulum endoplasma dan aparatus golgi lalu dikeluarkan dari sel melalui vesikel (Shereen *et al.*, 2020).

Replikasi SARS-CoV-2 menyebabkan sel inang mengalami piroptosis lalu mengaktifasi *Pattern Recognition Receptors* (PRR) yang akan mensekresi sitokin dan kemokin proinflamasi dan merekrut monosit inflamasi, sel T CD4⁺ dan CD8⁺, neutrofil, dan sel *Natural Killer* (sel NK) ke parenkim paru dan interstitium. Pelepasan sitokin ini juga akan memicu kelelahan sel T yang akan menyebabkan peningkatan *viral load* (Shi *et al.*, 2020). Ketika inflamasi, terjadi ekspresi dari *T Cell Immunoglobulin and Mucin Domain 3* (TIM-3) serta *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1) di sel limfosit yang

merupakan penanda kelelahan sel T. Ekspresi dari PD-1 dan TIM-3 ini berhubungan dengan tingkat keparahan dari penyakit tersebut (Tavakolpour *et al.*, 2020). Makrofag M1 memproduksi sitokin tambahan dan akan memperparah peradangan, subset profibrotik dari makrofag M2 juga direkrut ke paru-paru. SARS-CoV-2 juga dapat memicu endotelitis pembuluh darah paru melalui mekanisme invasi secara langsung (Gustine and Jones, 2021).

Setelah virus tersebut menginfeksi sel pneumosit tipe II, antigen akan dikenali oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) yang bergantung pada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I dan MHC kelas II. Proses tersebut akan mengaktivasi respon sistem imun humoral berupa IgM, IgG serta sistem imun seluler yang dimediasi oleh sel T. Virus selanjutnya akan dipresentasikan ke sel T sitotoksik atau CD8⁺. Aktivasi sitokin yang terus menerus dan tidak terkendali akan menyebabkan badai sitokin sehingga terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang berujung kegagalan pada berbagai organ (Levani *et al.*, 2021).

2.1.4. Derajat COVID-19

Klasifikasi derajat keparahan pasien COVID-19 dibagi menjadi 5, yaitu *asimptomatik*, sakit ringan, sakit sedang, sakit berat dan sakit kritis. Asimptomatik merupakan kondisi yang sangat ringan, tidak terjadi gejala apapun, dan pasien tetap merasa sehat. Pada pasien sakit ringan menimbulkan gejala yang tidak spesifik, seperti batuk, demam,

malaise, hidung tersumbat dan nyeri tenggorokan. Pada pasien sakit sedang ditemukan gejala klinis pneumonia, seperti batuk, demam, nafas cepat serta *dyspnea*. Pada pasien gejala berat akan menunjukkan gejala klinis pneumonia berat disertai salah satu dari: saturasi oksigen (SpO₂) <90%, frekuensi napas >30x/menit, dan distress pernapasan berat. Pada pasien dengan gejala sedang maupun gejala berat perlu dirawat inap di Rumah Sakit. Pada 5% kasus pasien kritis akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, hingga kegagalan multi organ yang berujung pada kematian. Pasien ini perlu dilakukan perawatan yang intensif (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

2.1.5. **Diagnosis**

WHO merekomendasikan pemeriksaan *Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction* (RT – PCR) dengan metode deteksi molekuler atau *Nucleic Acid Amplification Testing* (NAAT) sebagai gold standard untuk mendiagnosis COVID-19 (Diaz *et al.*, 2021). Sampel yang digunakan berasal dari saluran pernapasan atas berupa swab nasofaring dan orofaring (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Replikasi virus dapat terjadi pada saluran nafas bawah yang bermanifestasi pneumonia dan ARDS sehingga dibutuhkan juga sampel yang berasal dari saluran nafas bawah dalam menegakkan diagnosis. Terdapat faktor - faktor yang dapat menyebabkan hasil tes negatif palsu, seperti jumlah virus yang kurang

pada spesimen, spesimen yang buruk atau tidak representatif, dan perjalanan waktu penyakit. Pada pasien dengan hasil swab negatif, namun kecurigaan terhadap COVID-19 tinggi maka perlu dilakukan pengambilan sampel ulang. Pasien dengan keterlibatan organ paru yang parah, spesimen saluran pernapasan bagian bawah dapat memberikan hasil dengan akurasi yang lebih tinggi (O'Horo and Dolin, 2021). Fasilitas yang terbatas dan kurangnya sumber daya manusia di laboratorium menyebabkan keterlambatan diagnosis dan penanganan COVID-19. Salah satu parameter yang sederhana, cepat, dan banyak tersedia adalah parameter hematologi yang dapat menentukan jumlah dan rasio sel inflamasi (Selanno *et al.*, 2021). Pada pemeriksaan laboratorium di awal penyakit, jumlah leukosit perifer dapat menunjukkan hasil yang normal atau menurun dan jumlah limfosit menurun. Beberapa pasien mengalami peningkatan *Laktat Dehidrogenase* (LDH), myoglobin, dan enzim hati. Mayoritas pasien mengalami peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP). Dalam kasus yang parah, limfosit darah akan menurun secara bertahap sedangkan D-dimer meningkat (Wei, 2020).

2.2. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR)

2.2.1. Definisi

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) adalah rasio jumlah neutrofil dengan limfosit dalam darah. Neutrofil mempunyai peran penting terhadap respon imun manusia. Neutrofil adalah salah satu

jenis leukosit yang jumlahnya paling dominan dengan fungsi utama yaitu fagositosis. Neutrofil merupakan sel imun yang paling awal direkrut untuk menuju ke tempat peradangan dan merupakan komponen penting dari respon imun bawaan terhadap patogen pernapasan (Hall, 2011).

Limfosit adalah sel mononuklear yang termasuk ke dalam salah satu jenis leukosit (Hall, 2011). Limfosit merupakan sistem imun adaptif yang terdiri atas sel T, sel B, serta sel NK. Sel ini memberikan respon terhadap mikroba karena sel ini dapat mengenali setiap jenis antigen dengan baik. Sel ini juga berperan dalam produksi antibodi, melawan sel yang terinfeksi virus, dan meregulasi respon imun (LaRosa and Orange, 2008).

2.2.2. Peran NLR pada COVID-19

NLR berperan penting dalam penentuan keadaan inflamasi pada pasien. Pemeriksaan NLR lebih sensitif daripada pemeriksaan neutrofil atau limfosit saja dikarenakan pemeriksaan ini menggabungkan dari dua nilai tersebut. Terjadi penurunan jumlah limfosit serta peningkatan jumlah neutrofil pada saat terjadi stres fisiologis. Limfosit memiliki peran penting dalam respon inflamasi sedangkan neutrofil berperan dalam respon imun bawaan. Peningkatan NLR mencerminkan ketidakseimbangan respons inflamasi dan dapat dianggap sebagai indikator kemungkinan keparahan penyakit (Vafadar *et al.*, 2021). Hasil dari suatu penelitian

mendapati bahwa pasien derajat sakit berat mempunyai nilai NLR yang lebih tinggi sehingga dapat digunakan untuk prediktor kematian pasien rawat inap COVID-19 (Selanno *et al.*, 2021).

Hasil penelitian Kong *et al.*, (2020) juga menjelaskan bahwa pada 87 dari total 210 pasien COVID-19 dikategorikan ke dalam kelompok dengan derajat sakit berat. Pada kelompok tersebut, sebanyak 38 pasien perlu dilakukan perawatan intensif di ruang ICU dan mengalami perburukan sehingga terjadi kematian. NLR meningkat secara signifikan pada pasien dengan derajat sakit berat hingga sebesar $>6,6$ dimana nilai normal NLR $<3,13$. Dibanding dengan pasien kelompok sakit ringan, pasien pada kelompok sakit berat memiliki usia yang lebih tua, khususnya pada usia >70 tahun dan juga memiliki setidaknya satu komorbid (Kong *et al.*, 2020). Hipertensi, diabetes, penyakit jantung merupakan komorbid yang paling banyak dijumpai pada kasus COVID-19. NLR dikenal sebagai indikator inflamasi sistemik yang telah digunakan secara luas dalam berbagai kondisi, antara lain untuk memprediksi kematian di rumah sakit. Selain itu NLR juga dapat digunakan sebagai prediktor penyakit lain, seperti sepsis dan penyakit kardiovaskular (Simadibrata *et al.*, 2021).

2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi NLR

Faktor yang dapat mempengaruhi produksi dari neutrofil adalah *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF). Produksi G-CSF

dapat dipengaruhi oleh beberapa kondisi seperti infeksi dan keganasan. Ekspresi dari G-CSF yang meningkat dapat ditemukan pada kondisi keganasan, seperti keganasan pada paru, lambung, kolorektal, karsinoma kandung kemih yang invansif, glioma dan kanker payudara. Pada kondisi infeksi, G-CSF dibutuhkan untuk menginduksi sirkulasi neutrofil dan monosit (L. Liu *et al.*, 2020). G-CSF tergolong sebagai sitokin yang berperan sebagai regulator dalam pembentukan neutrofil. Neutrofil merupakan sel penting dalam sistem kekebalan bawaan yang diperlukan untuk pembersihan bakteri patogen. Pada orang yang sehat hanya ditemukan sedikit ekspresi dari kadar G-CSF dalam serum berkisar <30-163pg/ml. Adanya infeksi akan menginduksi peningkatan substansial kadar G-CSF mencapai 3199pg/ml. Tingginya kadar G-CSF yang dihasilkan selama infeksi juga ditambah dengan peningkatan aktivitas faktor pertumbuhan hematopoietik dalam serum. Reseptor G-CSF diekspresikan dalam prekursor granulositik dan neutrofil matang. Induksi kadar serum G-CSF selama infeksi secara langsung merangsang peningkatan proliferasi sel progenitor granulositik sehingga akan menstimulasi produksi dari neutrofil di sumsum tulang dan sirkulasi perifer (Jones, 2014).

Kelainan hematologis seperti leukemia dan limfoma dapat mengganggu hematopoiesis sehingga mengganggu produksi neutrofil dan limfosit. Pemberian radioterapi dapat menyebabkan penurunan

sistem kekebalan tubuh akibat adanya inaktivasi dari sel NK. Kemoterapi dapat menyebabkan neutropenia melalui supresi sumsum tulang (Carvalho and Villar, 2018). Pasien dengan *immunodeficiency*, seperti pada infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) akan mengganggu proses eritropoesis dan limfopoiesis. Terjadi penurunan yang signifikan dari sel limfosit T CD4 ketika virus HIV menginfeksi sel tersebut. Pasien dengan infeksi sekunder, seperti Tuberkulosis (TB) juga akan mengaktivasi sel limfosit T dan akan berproliferasi pada fase akut. Limfositosis dapat terjadi pada awal infeksi dan pada fase laten (Prasetyo, 2011).

2.3. Mortalitas Pasien COVID-19

Mortalitas adalah kematian akibat penyakit tertentu (KBBI, 2012). Mortalitas pasien COVID-19 dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti usia, penyakit komorbid, dan derajat keparahan pasien mulai dari tanpa gejala hingga derajat sakit kritis. Pada penelitian *clinical outcomes* yang dilakukan di Jakarta oleh Diana Laila pada tahun 2021 menyatakan bahwa dari 45 pasien laki laki, terdapat 30 pasien yang sembuh dan 15 pasien meninggal serta pada 27 pasien perempuan didapatkan 22 pasien sembuh dan 5 pasien meninggal, sehingga secara statistik jenis kelamin tidak mempengaruhi *outcome* pasien COVID-19. Pada penelitian ini akan lebih dibahas mengenai sistem kekebalan tubuh, terutama neutrofil dan limfosit. Berdasarkan sejumlah penelitian terdahulu diketahui bahwa terdapat hubungan antara COVID-19 dengan penurunan sistem kekebalan tubuh bagi para penderitanya

(Handayani *et al.*, 2020). Jumlah limfosit telah menjadi penanda yang cukup baik pada COVID-19. Sebuah studi yang melakukan analisis pengaruh karakteristik pasien COVID-19 seperti usia dan komorbiditas dengan jumlah limfosit pada COVID-19 pasien menunjukkan korelasi positif antara limfopenia dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien yang lebih muda dibandingkan dengan pasien usia tua (Selanno *et al.*, 2021).

Proses yang mengatur imunitas yang dimediasi neutrofil sangat luas dan kompleks. Pada kondisi inflamasi, neutrofil menghasilkan DNA-based *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) untuk membunuh mikroba asing dalam upaya menjerat dan menghilangkan mikroba tersebut (Pechous, 2017). Selama terjadi pneumonia berat, neutrofil akan mensekresi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang berlebihan serta mengganggu *barrier* epitel-kapiler, mengakibatkan perdarahan, edema, dan gangguan fungsi paru (Pechous, 2017). Ketidakmampuan untuk mengontrol infeksi menyebabkan akumulasi neutrofil sehingga terjadi badai sitokin. Pada kasus yang parah, kerusakan yang disebabkan oleh neutrofil dan sistem imun bawaan lainnya menjadi penyebab utama morbiditas dan kematian, akibat pneumonia. Kerusakan paru-paru yang diakibatkan pneumonia berat akhirnya menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut yang berakhir pada kematian (Narasaraju *et al.*, 2011).

2.4. Hubungan antara NLR dengan Mortalitas Pasien COVID-19

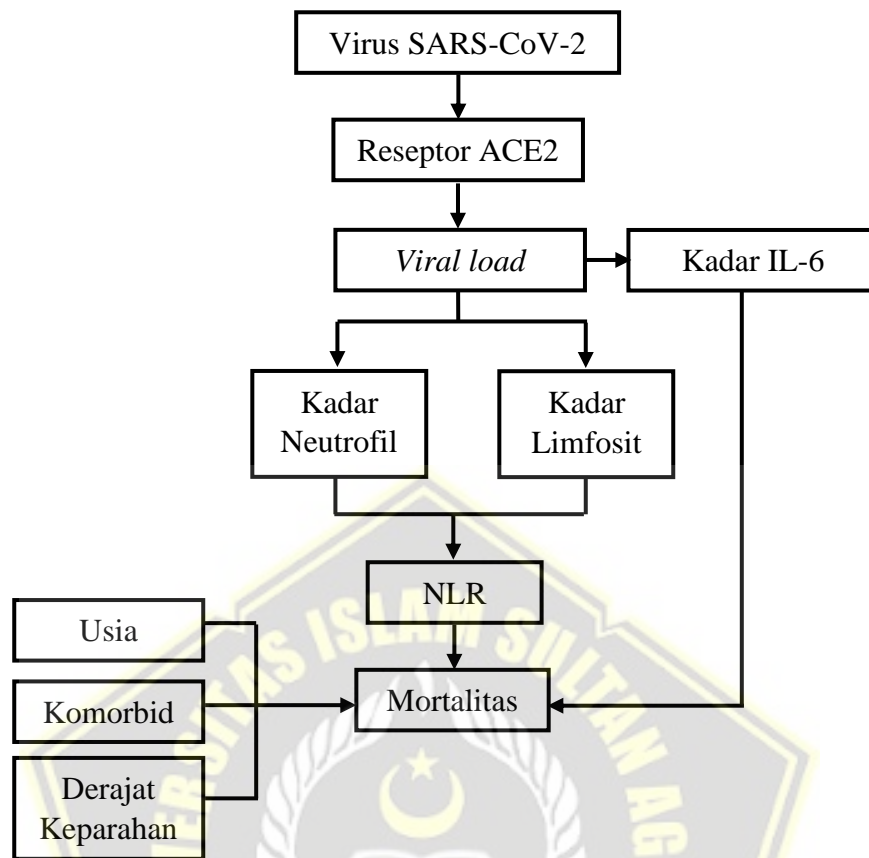
COVID-19 adalah penyakit infeksi pernapasan yang bersifat menular. Adanya pengikatan SARS-CoV-2 ke reseptor ACE2 merupakan kunci masuknya virus ke dalam tubuh manusia. Umumnya, ketika virus menyerang manusia maka juga akan menyerang imunitas. Adanya disregulasi dari respon imun akan memicu timbulnya badai sitokin. Badai sitokin merupakan kondisi dimana tubuh mengeluarkan terlalu banyak sitokin pro inflamasi, terutama IL-6 dan TNF- α dalam jangka waktu yang cepat dimana hal ini berhubungan erat dengan limfopenia. SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi sel T. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada limfosit T terdapat reseptor ACE2 meskipun dalam jumlah yang sangat rendah. Ketika terjadi inflamasi, PD-1 dan TIM-3 akan terekspresi di sel limfosit sebagai penanda kelelahan sel T. Ekspresi dari PD-1 dan TIM-3 ini berhubungan dengan tingkat keparahan dari penyakit tersebut (Tavakolpour *et al.*, 2020).

Neutrofil merupakan sel penting dalam sistem kekebalan bawaan yang diperlukan untuk pembersihan bakteri patogen. Produksi neutrofil dirangsang oleh G-CSF yang tergolong sebagai sitokin dan berperan sebagai regulator dalam pembentukan neutrofil. Neutrofil akan mensekresi ROS dalam skala besar yang akan menyebabkan DNA sel rusak. Tingginya kadar G-CSF yang dihasilkan selama infeksi juga ditambah dengan peningkatan aktivitas faktor pertumbuhan hematopoietik dalam serum. Reseptor G-CSF diekspresikan dalam prekursor granulositik dan neutrofil matang. Induksi kadar serum G-CSF selama infeksi secara langsung merangsang peningkatan

proliferasi sel progenitor granulositik sehingga akan menstimulasi produksi dari neutrofil di sumsum tulang dan sirkulasi perifer (Jones, 2014).

Tingkat keparahan pada pasien COVID-19 dipengaruhi oleh respons inflamasi bawaan dimana kasus yang lebih parah dikaitkan dengan badai sitokin yang dapat memicu kematian. Pasien COVID-19 derajat berat dan tidak bertahan hidup, jumlah limfosit menurun secara progresif, sedangkan jumlah neutrofil meningkat secara bertahap. Mekanisme biologis yang mendasari hubungan ini adalah peningkatan nilai NLR menandakan bahwa respon inflamasi sedang terganggu. Faktor inflamasi yang berhubungan dengan infeksi virus, seperti IL-6 dan G-CSF dapat merangsang produksi neutrofil. Sebaliknya, inflamasi sistemik yang dipicu oleh SARS-CoV 2 akan mempercepat apoptosis limfosit dan secara signifikan menekan imunitas seluler, yang menyebabkan penurunan sel CD4⁺ dan sel CD8⁺ (Xiaoming Li *et al.*, 2020). NLR lebih praktis untuk digunakan karena mudah diperoleh dalam tes darah rutin jika dibandingkan dengan parameter laboratorium lain yang memprediksi prognosis COVID-19, seperti IL-6, kadar D-dimer, CRP, dan laju sedimentasi eritrosit. NLR merupakan biomarker yang sederhana karena hemat biaya dan tidak memerlukan alat uji khusus terutama untuk fasilitas kesehatan dengan sumber daya medis terbatas (Simadibrata *et al.*, 2021). NLR yang tinggi juga dapat digunakan untuk prediktor kematian pasien. Oleh karena itu, terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien rawat inap COVID-19 (Selanno *et al.*, 2021).

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian kohort retrospektif.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR).

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. NLR

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) adalah rasio jumlah neutrofil dengan limfosit dalam darah pada saat pasien datang pertama kali ke Instalasi Gawat Darurat (IGD).

Data NLR diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Skala data : Rasio

3.2.2.2. Mortalitas

Mortalitas adalah kematian pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data mortalitas diambil dari rekam medis pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Mortalitas dikategorikan menjadi 2, yaitu :

(1) ya

(2) tidak

Skala data : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.2.3. Populasi Penelitian

3.2.3.1. Populasi Target

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 berdasar hasil pemeriksaan PCR.

3.2.3.2. Populasi Terjangkau

Pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Mei - Agustus 2021.

3.2.4. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu :

3.2.4.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 dengan derajat sedang – kritis.

2. Memiliki data rekam medis lengkap.
3. Usia lebih dari 18 tahun.

3.2.4.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang memiliki kelainan hematologi, seperti leukemia dan limfoma.
2. Pasien yang memiliki riwayat keganasan, seperti keganasan pada paru, lambung, kolorektal, karsinoma kandung kemih yang invansif, glioma dan kanker payudara.
3. Pasien yang menjalani radioterapi dan kemoterapi.
4. Pasien dengan autoimun dan *immunodeficiency*.
5. Pasien dengan infeksi sekunder.

3.2.4.3. Besar Sampel

Besar sampel diperoleh dari jumlah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non probability sampling* dengan *consecutive sampling* menggunakan rumus analitik korelatif.

Rumus besar sampel : Dahlan (2013)

$$n = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{(1,960 + 0,842)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,33}{1-0,33} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = 70$$

Keterangan:

n = Jumlah subjek yang diperlukan

$Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)

α = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$ = Deviat baku dari beta (0,842)

β = Kesalahan tipe II (0,20 = 20%)

\ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna
(0,33)

Besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 70.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Instrumen yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data hasil pemeriksaan NLR pada rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.5. Cara Penelitian

1. Mengajukan surat penelitian dan *ethical clearance* ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang setelah proposal disetujui.
2. Mengambil sampel yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.
3. Mengumpulkan data rekam medis yang diperlukan di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
4. Mencatat hasil data rekam medis pasien.
5. Menganalisis hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Unissula dan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2021 - Januari 2022.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

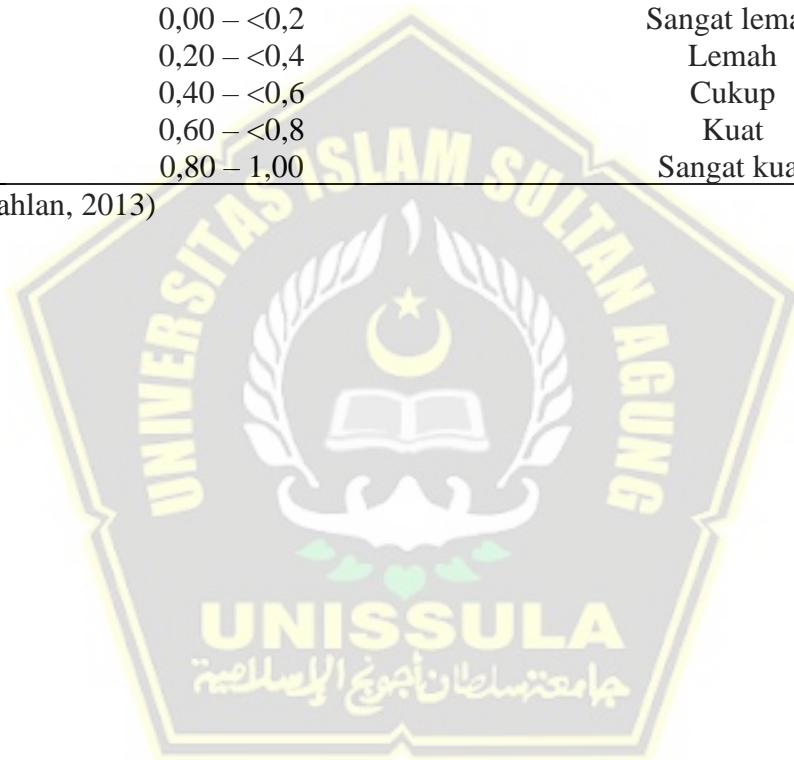
3.8. Analisis Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisis menggunakan metode uji korelasi spearman untuk mengetahui hubungan antar variabel. Hasil uji statistik didapatkan hasil ($p < 0,05$) maka hipotesis nihil ditolak dan hipotesis kerja diterima. Setelah dilakukan uji hipotesis, dilakukan interpretasi nilai r untuk melihat keeratan dan arah hubungan sebagai berikut

Tabel 3.1. Rentang Nilai r

RENTANG NILAI r	INTERPRETASI
0,00 – <0,2	Sangat lemah
0,20 – <0,4	Lemah
0,40 – <0,6	Cukup
0,60 – <0,8	Kuat
0,80 – 1,00	Sangat kuat

(Dahlan, 2013)



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Pasien

Penelitian ini melibatkan subjek sebanyak 90 pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data penelitian ini didapatkan dari rekam medis pasien. Karakteristik pasien COVID-19 ditunjukkan pada tabel 4.1. berikut:

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien	Meninggal (n = 23)	Sembuh (n = 67)	Nilai p
Usia			0,605*
≥ 60 tahun	6 (26%)	14 (20,9%)	
< 60 tahun	17 (73,9%)	53 (79,1%)	
Jenis Kelamin			0,227*
Laki-laki	14 (60,8%)	31 (46,2%)	
Perempuan	9 (39,1%)	36 (53,7%)	
Lama Perawatan (hari)	7,5	12,1	0,000 [^]
Gejala			
Demam	8 (34,7%)	30 (44,7%)	0,402*
Batuk	18 (78,2%)	46 (68,6%)	0,381*
Sesak Napas	17 (73,9%)	24 (35,8%)	0,002*
Onset Gejala (hari)	9,1	4,7	0,000 [^]
Komorbid			
Diabetes	11 (47,8%)	22 (32,8%)	0,198*
Hipertensi	9 (39,1%)	28 (41,7%)	0,823*
Penyakit Jantung	4 (17,3%)	5 (7,4%)	0,226 [#]
Asma	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1,000 [#]
Penyakit Ginjal	3 (13%)	2 (2,9%)	0,103 [#]
Hasil Radiologi			
Bronkopneumonia bilateral	23 (100%)	67 (100%)	-

* : uji *chi square*, ^ : uji *mann whitney*, # : *fisher exact*

Tabel 4.1. menunjukkan bahwa karakteristik mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap lebih banyak pada kelompok usia <60 tahun, berjenis kelamin laki laki, memiliki lama perawatan yang lebih singkat, lebih banyak yang mengalami batuk dan sesak napas, memiliki onset gejala yang lebih lama, dan komorbid yang paling banyak ditemukan adalah diabetes mellitus, serta gambaran radiologi bronkopneumoni bilateral.

4.1.2. Gambaran *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR)

Gambaran NLR antara pasien COVID-19 yang meninggal dan sembuh dapat dilihat pada tabel 4.2 berikut:

Tabel 4.2. Gambaran NLR

NLR	Meninggal (n = 23)	Sembuh (n = 67)
Rata-rata	12,35	4,74
Median	9,4	3,2
Standar Deviasi	9,75	6,34
Minimum	0,6	0,6
Maximum	39,3	46,9

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang meninggal memiliki rata-rata NLR sebesar 12,35, lebih tinggi daripada NLR pada pasien COVID-19 yang sembuh dengan rata-rata sebesar 4,74.

4.1.3. Hubungan NLR dengan Mortalitas

Hubungan NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 dianalisis menggunakan uji korelasi spearman. Hasil analisis didapatkan nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$) menunjukkan terdapat hubungan antara NLR

dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Nilai korelasi yang didapatkan yaitu 0,514 termasuk dalam rentang nilai korelasi 0,400 – 0,599 dan bernilai positif menunjukkan bahwa tingginya NLR berhubungan dengan tingginya mortalitas pasien COVID-19 dengan tingkat korelasi cukup kuat.

4.2. Pembahasan

Hasil penelitian ini mendapati bahwa karakteristik mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap lebih banyak pada kelompok usia <60 tahun, berjenis kelamin laki laki, memiliki lama perawatan yang lebih singkat, lebih banyak yang mengalami batuk dan sesak napas, memiliki onset gejala yang lebih lama, dan komorbid yang paling banyak ditemukan adalah diabetes mellitus, serta gambaran radiologi bronkopneumoni bilateral.

Pada penelitian ini mortalitas pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini diduga terdapat perbedaan hormon seks dan pengaruhnya terhadap sistem imun. Pasien dengan jenis kelamin perempuan memiliki hormon estrogen yang diduga dapat menjadi faktor protektif. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Raden Muhammad (2020) di Indonesia yang menyatakan bahwa laki laki lebih rentan terinfeksi COVID-19 dibandingkan dengan perempuan akibat perbedaan respons imun, perbedaan pola hidup, dan prevalensi merokok (Raden Muhammad Ali *et al.*, 2020). Mortalitas pada subjek penelitian berusia <60 tahun lebih banyak dibandingkan kelompok usia ≥ 60 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan

penelitian Karyono dan Wicaksana (2020) yang menyatakan bahwa kelompok pasien berusia 18 – 59 tahun mendominasi angka kejadian COVID-19 karena termasuk dalam usia produktif yang aktif bekerja dan terlibat dalam berbagai macam kegiatan. Pasien tersebut lebih rentan terinfeksi karena tingginya frekuensi aktivitas yang dilakukan di luar rumah dan ketidakpatuhan menerapkan protokol kesehatan (Karyono and Wicaksana, 2020).

Penelitian ini mendapati bahwa kelompok pasien meninggal memiliki lama perawatan yang lebih singkat. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian oleh Karya (2021) di Bali, Indonesia. Penelitian desain *cross-sectional* melibatkan 153 pasien tersebut menyatakan bahwa pada pasien derajat kritis menjalani lama perawatan yang lebih singkat dibanding dengan pasien derajat sedang. Hal ini diakibatkan karena pasien dengan derajat kritis sudah tidak tertolong ataupun meninggal saat perawatan di rumah sakit (Karya *et al.*, 2021).

Batuk dan sesak napas menjadi gejala yang dominan pada mortalitas pasien COVID-19. Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian oleh Kong (2020) didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara gejala sesak napas dengan mortalitas pasien (Kong *et al.*, 2020). Sesak napas diakibatkan karena sebagian besar virus yang menginfeksi tubuh menyerang paru-paru. Virus yang masuk ke saluran napas paru melekat pada reseptor ACE2 kemudian bereplikasi di dalamnya dan terjadi respons inflamasi. Ketika respons tersebut tidak memadai maka akan terjadi kerusakan di paru. Penyebaran virus yang mencapai saluran napas bagian

bawah menyebabkan keluhan yang luas dan berat seperti sesak napas. Apabila kondisi pasien memburuk dapat berkembang menjadi sindrom gagal napas akut hingga berujung kematian (Xiaowei Li *et al.*, 2020).

Onset gejala pada kelompok pasien meninggal lebih lama daripada pasien yang sembuh. Onset gejala dapat merepresentasi lama seseorang terinfeksi virus COVID-19, semakin lama onset gejala menunjukkan tingkat replikasi virus yang lebih tinggi, sehingga risiko mortalitasnya pun meningkat. Onset gejala yang lebih lama juga dapat menyebabkan efektivitas pemberian terapi menjadi tidak bermanfaat terlebih pada pasien yang sudah dalam kondisi berat saat admisi di rumah sakit (Kemenkes RI, 2021). Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Suhartono (2020) di Medan, Indonesia. Penelitian dengan desain retrospektif yang melibatkan 95 orang pasien tersebut bertujuan untuk menilai hubungan respon inflamasi sistemik terkait biomarker NLR pada saat admisi dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 yang dirawat inap. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa pada pasien derajat berat memiliki onset gejala yang lebih lama dibandingkan dengan pasien derajat sakit ringan (Suhartono *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa diabetes mellitus menjadi komorbid yang paling banyak ditemukan pada mortalitas pasien COVID-19 sebesar 47,8%. Pasien dengan diabetes mellitus berisiko mengalami perburukan sehingga mortalitasnya pun menjadi lebih tinggi. Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Alkautsar (2021) yang

menunjukkan bahwa keparahan penyakit diabetes mellitus disebabkan karena adanya peningkatan ekspresi ACE2 serta furin yaitu protease membran tipe 1 yang mendukung dalam proses replikasi virus. Selain itu, kondisi hiperglikemia, komplikasi vaskular, serta gangguan imunitas juga meningkatkan keparahan kondisi pasien COVID-19 yang dapat berakibat pada badai sitokin hingga berujung kematian (Alkautsar, 2021).

Gambaran radiologi thorax dari semua pasien COVID-19 penelitian ini menunjukkan bronkopneumonia bilateral, sehingga tidak dapat dikaitkan dengan mortalitas pasien. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa didapatkan temuan multilobar predominan serta opasitas *groundglass pulmonary* bilateral pada pasien COVID-19 (Homayounieh *et al.*, 2020).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata NLR kelompok pasien sembuh adalah 4,74 dan rerata NLR kelompok pasien meninggal adalah 12,35. Hasil analisis korelasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit ($p = 0,000$) dengan keeratan hubungan yang cukup kuat ($r = 0,514$). Hal ini selaras dengan penelitian Yuwei Liu (2020) di Wuhan, China dengan desain *cohort retrospective* melibatkan 245 pasien untuk menganalisis NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 rawat inap yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p = 0,0147$) dan menyatakan bahwa NLR merupakan merupakan faktor risiko independen dari mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap (Y. Liu *et al.*, 2020).

Penelitian oleh Fuad (2021) di Banda Aceh, Indonesia dengan desain *cross sectional* melibatkan 114 pasien menunjukkan bahwa NLR cenderung mengalami peningkatan pada pasien sakit berat. NLR dapat digunakan sebagai parameter sederhana untuk membantu menentukan tingkat keparahan penyakit dan memprediksi prognosis kematian (Fuad *et al.*, 2021).

Hasil yang sejalan juga ditunjukkan pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Xiaoming (2020) bahwa NLR pada pasien COVID-19 derajat sakit berat cenderung lebih tinggi dibanding dengan derajat sakit ringan. Hasil penelitian tersebut juga menyimpulkan bahwa NLR tidak hanya sebagai *biomarker* yang baik untuk memprediksi keparahan pasien, tetapi juga dapat memprediksi mortalitas pasien COVID-19 (Xiaoming Li *et al.*, 2020).

Kemampuan NLR dalam memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19 juga ditunjukkan pada meta analisis yang dilakukan oleh Sarkar (2021) bahwa peningkatan NLR saat admisi pada pasien COVID-19 berhubungan dengan *outcome* yang buruk. NLR dapat dijadikan acuan oleh dokter dalam mengidentifikasi risiko tinggi pada pasien COVID-19 sejak dini sehingga dapat diterapkan modifikasi perawatan untuk menekan mortalitas pasien di rumah sakit (Sarkar *et al.*, 2021).

NLR yang tinggi menunjukkan ketidakseimbangan respon imun bawaan (neutrofil) dan respon imun adaptif (limfosit) yang dapat merepresentasi keparahan penyakit dan prognosis yang buruk dari pasien COVID-19 (Fuad *et al.*, 2021). Respon inflamasi akibat infeksi SARS-CoV-2 memacu produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit, ketika peristiwa tersebut

berkelanjutan, inflamasi menjadi tidak terkendali dan berakibat pada kematian (Y. Liu *et al.*, 2020).

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu tidak memetakan derajat pasien COVID-19. Keterbatasan tersebut juga dapat berkontribusi dan mempengaruhi keamatan hubungan NLR dengan mortalitas pasien, sehingga perlu dilakukan penelitian secara lanjut.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. NLR berhubungan dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ($p = 0,000$).
- 5.1.2. Pasien sembuh COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang memiliki rerata NLR sebesar 4,74 sedangkan pada pasien meninggal sebesar 12,35.
- 5.1.3. Mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah sebesar 25,6%.
- 5.1.4. Keeratan hubungan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah cukup kuat dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,514.

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mempertimbangkan dari derajat pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Alkautsar, A. (2021) 'Hubungan Penyakit Komorbid Dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19', *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), pp. 402–406.
- Carvalho, H. de A. and Villar, R. C. (2018) 'Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment', *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73. doi: 10.6061/clinics/2018/e557s.
- Dahlan, M. S. (2013) 'Besaran Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan', *Salemba Medika*.
- Diaz, J., Appiah, J., Askie, L., Baller, A., Banerjee, A., Barkley, S., Bertagnolio, S., Hemmingsen, B., Bonet, M. and Cunningham, J. (2021) 'Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19', *World Health Organization*, (January).
- Fuad, M., Oehadian, A., Prihatni, D. and Marthoenis, M. (2021) 'Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission', *Althea Medical Journal*, 8(1), pp. 1–6. doi: 10.15850/amj.v8n1.2255.
- Gaertner, J. (2020) 'Coronavirus spike protein and receptor, illustration', *Lancet Respir Med*, 8(4), p. e21. doi: 10.1111/all.14238.Wan.
- Gustine, J. N. and Jones, D. (2021) 'Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19', *American Journal of Pathology*, 191(1), pp. 4–17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
- Hall, J. E. (2011) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 12th Ed.*
- Handayani, R. T., Arradini, D., Darmayanti, A. T., Widiyanto, A. and Atmojo, J. T. (2020) 'Pandemi covid-19, respon imun tubuh, dan herd immunity', *Jurnal Ilmiah Stikes Kendal*, 10(3), pp. 373–380.
- Homayounieh, F., Zhang, E. W., Babaei, R., Mobin, H. K., Sharifian, M., Mohseni, I., Kuo, A., Arru, C., Kalra, M. K. and Digumarthy, S. R. (2020) 'Clinical and imaging features predict mortality in COVID-19 infection in Iran', *PLoS ONE*, 15(9 September 2020), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0239519.
- Jones, R. (2014) 'Genetic changes NIH Public Access', *Bone*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.cyto.2008.03.002.GRANULOCYTE.
- Karya, K. W. S., Suwidnya, I. M. and Wijaya, B. S. (2021) 'Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19', *Intisari Sains Medis*, 12(2), p. 708. doi: 10.15562/ism.v12i2.1143.

- Karyono, D. R. and Wicaksana, A. L. (2020) 'Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia', *Journal of Community Empowerment for Health*, 3(2), p. 77. doi: 10.22146/jcoemph.57325.
- KBBI (2012) *Arti kata mortalitas - Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) Online*. Available at: <https://kbbi.web.id/mortalitas> (Accessed: 11 November 2021).
- Kemenkes RI (2021) 'Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/5671/2021 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana Corona Virus Disease 2019 (Covid-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan', pp. 1–106.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (2020) 'Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)', *MenKes/413/2020*, 2019, p. 207.
- Kong, M., Zhang, H., Cao, X., Mao, X. and Lu, Z. (2020) 'Higher level of Neutrophil-to-Lymphocyte is associated with severe COVID-19', *Epidemiology and Infection*, pp. 0–5. doi: 10.1017/S0950268820001557.
- Kordzadeh, K., Elaheh, Khalili, Hossein, Karimzadeh and Iman (2020) 'Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *Future Microbiology*, 15(13), pp. 1287–1305. doi: 10.2217/fmb-2020-0110.
- Lagunas-Rangel, F. A. (2020) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis', *Journal of Medical Virology*, 92(10), pp. 1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819.
- LaRosa, D. F. and Orange, J. S. (2008) '1. Lymphocytes', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2 SUPPL. 2), pp. 364–369. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.016.
- Levani, Prastya and Mawaddatunnadila (2021) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), pp. 44–57. Available at: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK/article/view/6340>.
- Li, Xiaowei, Geng, M., Peng, Y., Meng, L. and Lu, S. (2020) 'Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19', *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), pp. 102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.

- Li, Xiaoming, Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S. and Zhou, F. (2020) 'Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis', *Critical Care*, 24(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s13054-020-03374-8.
- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S. and He, J. (2020) 'Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China', *The Lancet Oncology*, 21(3), pp. 335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Liu, L., Liu, Y., Yan, X., Zhou, C. and Xiong, X. (2020) 'The role of granulocyte colony-stimulating factor in breast cancer development: A review', *Molecular Medicine Reports*, 21(5), pp. 2019–2029. doi: 10.3892/mmr.2020.11017.
- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X. and Luo, M. (2020) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19', *J. Infect*, 81(1), pp. e6–e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- Morris, A., Wells, A. and Wheeler, S. E. (2020) 'Assessing Immune Response to SARS-CoV-2 Infection', pp. 111–114.
- O'Horo and Dolin, R. (2021) 'Coronavirus : novel coronavirus (COVID-19) infection Coronavirus : novel coronavirus (COVID-19) infection', 19.
- PAPDI, PERDATIN, PERKI, PDPI and IDAI (2020) *Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Available at: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>.
- Pariang, N. F. E., Wijaya, E., Sarnianto, P., Ikawati, Z., Puspitasari, I. and Noviani, L. (2020) 'Panduan Praktis Untuk Apoteker Menghadapi Pandemi COVID-19', *Pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia*, p. 66.
- Pechous, R. D. (2017) 'With friends like these: The complex role of neutrophils in the progression of severe pneumonia', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(MAY). doi: 10.3389/fcimb.2017.00160.
- Prasetyo, R. H. (2011) 'Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik', *Jurnal Indonesia*, 21(3), pp. 261–265. Available at: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>.
- Raden Muhammad Ali, S., Resty Varia, T. and Djazuly, C. (2020) 'ANALISIS FAKTOR RISIKO KEMATIAN DENGAN PENYAKIT KOMORBID

COVID-19', *Jurnal Keperawatan Silampari*, 4(1), pp. 1–23.

- Sarkar, S., Khanna, P. and Singh, A. K. (2021) 'The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Journal of Intensive Care Medicine*. doi: 10.1177/08850666211045626.
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (2021) *Peta Sebaran | Covid19.go.id*. Available at: <https://covid19.go.id/peta-sebaran> (Accessed: 30 September 2021).
- Selanno, Y., Widaningsih, Y., Esa, T. and Arif, M. (2021) 'Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients', *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 27(2), p. 184. doi: 10.24293/ijcpml.v27i2.1738.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. and Siddique, R. (2020) 'COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses', *Journal of Advanced Research*, 24, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Sherwood, L. (2012) *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. 6th edn. Edited by N. Yesdelita. Jakarta: EGC.
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G. and Melino, G. (2020) 'COVID-19 infection: the perspectives on immune responses', *Cell Death and Differentiation*, 27(5), pp. 1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
- Simadibrata, D. M., Calvin, J., Wijaya, A. D. and Ibrahim, N. A. A. (2021) 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis', *American Journal of Emergency Medicine*, 42, pp. 60–69. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.006.
- Suhartono, Wijaya, I. and Dalimoenthe, N. Z. (2021) 'The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and monocytes-to-lymphocytes ratio (MLR) with disease severity in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *Bali Medical Journal*, 10(2), pp. 653–658. doi: 10.15562/bmj.v10i2.2434.
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D. and Yulianti, M. (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), p. 45. doi: 10.7454/jpdi.v7i1.415.
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X. and Rashidian, M. (2020) 'Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what

can be learned', *Immunology Letters*, 225(January), pp. 31–32. doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013.

Vafadar, E., Teimouri, A., Rezaee, R., Morovatdar, N., Foroughian, M., Layegh, P., Rezvani Kakhki, B., Ahmadi Koupaei, S. R. and Ghorani, V. (2021) 'Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality', *American Journal of Emergency Medicine*, 40, pp. 11–14. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.003.

Wei, P.-F. (2020) 'Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7)', *Chinese Medical Journal*, 133(9), pp. 1087–1095. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819.

WHO (2020) *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed: 5 September 2021).

Wibisana, K. A., Subekti, I., Antono, D. and Nugroho, P. (2019) 'Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Kejadian Penyakit Arteri Perifer Ekstremitas Bawah pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 5(4), pp. 184–188. doi: 10.7454/jpdi.v5i4.227.

Xia, X., Wen, M., Zhan, S., He, J. and Chen, W. (2020) 'An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19', *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*, 40(3), pp. 333–336. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06.

Yuliana (2020) 'Wellness and Healthy Magazine', *Parque de los afectos. Jóvenes que cuentan*, 2(February), pp. 124–137.