

**KORELASI CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN *NEUTROPHIL*
*LYMPHOCYTE RATIO***

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

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Intan Noor Layli

30101900105

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI
KORELASI CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN NEUTROPHIL
LYMPHOCYTE RATIO
(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Intan Noor Layli

30101900105

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 30 Januari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

Dr.dr.Danis Pertiwi.,Sp.PK.,M.Si.Med

dr. Retno Widvastuti.,Sp.PD.,M.S.i Med

Pembimbing II

dr. Rahayu.,Sp.MK.,M.Biomed

Dr.Drs. Israhnanto Isradji. M.Si

Semarang, 13 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Intan Noor Layli

NIM : 30101900105

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“KORELASI CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN NEUTROPHIL
LYMPHOCYTE RATIO”**

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

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, 13 Februari 2023



Intan Noor Layli

PRAKATA

Assalamuálaikum Wr Wb

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala anugerah dan rahmat-Nya sehingga penulis diberi kesempatan, Kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga skripsi yang berjudul **“KORELASI CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** yang merupakan karya tulis ilmiah sebagai syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki, sehingga selama menyelesaikan Skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dorongan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih 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 Karya Tulis Ilmiah ini.
2. Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK. selaku dosen Pembimbing I dalam penelitian ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas segala ketulusannya dalam memberikan

bimbingan, ilmu, tenaga, kesabaran, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

3. dr. Rahayu., Sp.MK.,M.Biomed. selaku dosen Pembimbing II dalam penelitian ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas segala ketulusannya dalam memberikan bimbingan, ilmu, tenaga, kesabaran, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
4. dr. Retno Widyastuti, M.Si.Med., Sp.PD selaku dosen Penguji I, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan, masukan, perbaikan dan nasihat sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. .
5. Dr. Drs. Israhanto Isradji, M.Si. selaku dosen Penguji II, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan, masukan, perbaikan dan nasihat 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. Kedua orang tua, Kakak dan Keluarga saya yang telah memberikan do'a, nasihat dan semangat untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
8. Sahabat saya yang selalu memberikan dukungan, motivasi dan bantuan untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

9. Seluruh pihak yang telah membantu saya untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

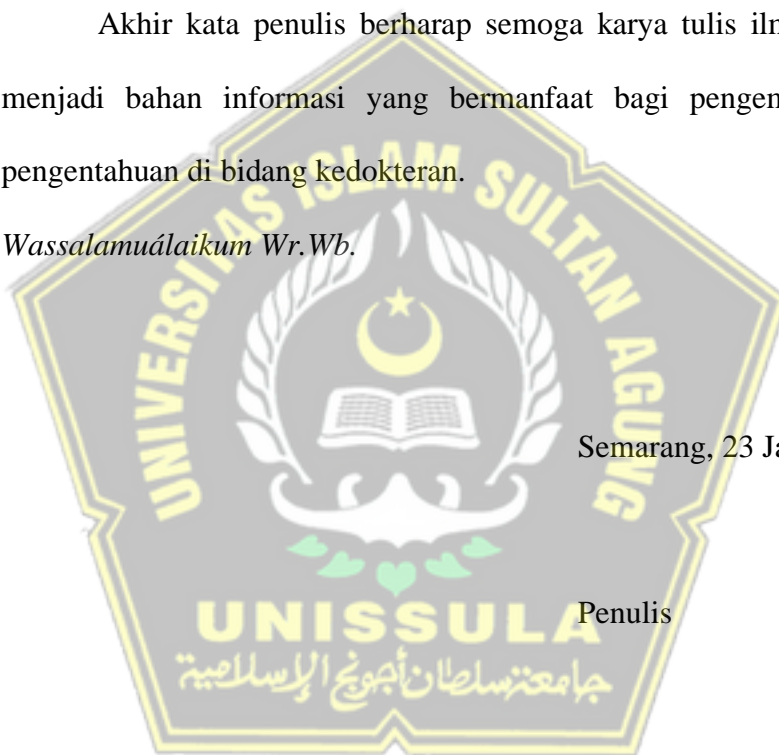
Semoga Allah SWT, meridhoi dan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

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

Wassalamuálaikum Wr.Wb.

Semarang, 23 Januari 2023

Penulis



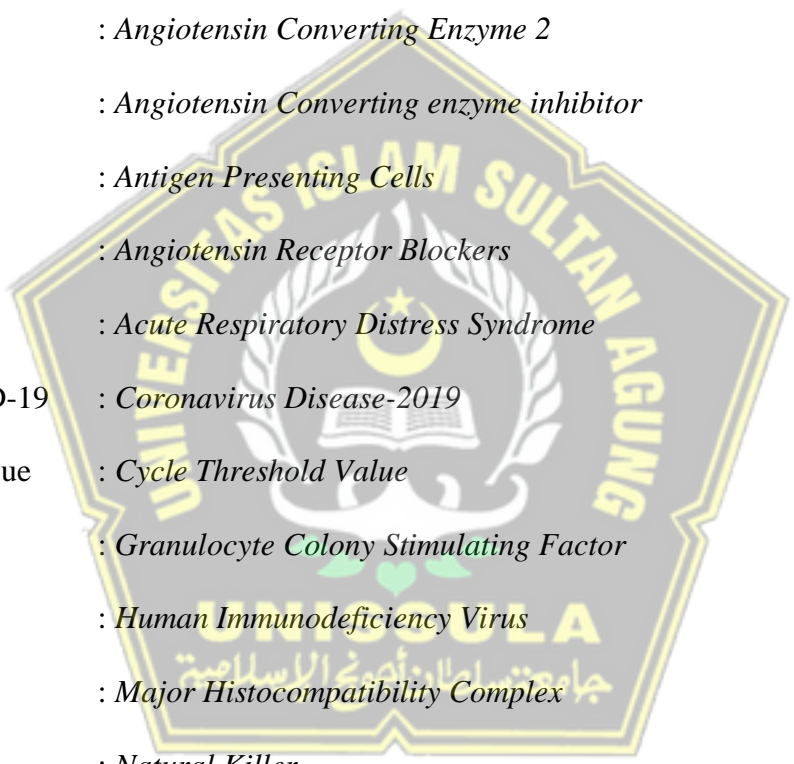
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
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 Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. COVID-19.....	6
2.1.1. Gambaran Umum.....	6
2.1.2. Virologi.....	7

2.1.3. Patogenesis	8
2.1.4. Faktor Risiko dan Komorbid	10
2.1.5. Diagnosis	11
2.2. <i>CT Value</i>	13
2.2.1. <i>CT Value</i>	13
2.2.2. Faktor yang Mempengaruhi <i>CT Value</i>	15
2.3. <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)</i>	16
2.3.1. Definisi	16
2.3.2. Peran <i>NLR</i> pada COVID-19	17
2.3.3. Faktor yang Mempengaruhi <i>NLR</i>	18
2.4. Korelasi <i>CT Value</i> dengan <i>NLR</i> pasien COVID-19	19
2.5. Kerangka Teori.....	22
2.6. Kerangka konsep	22
2.7. Hipotesis.....	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1. Jenis Penelitian Dan Rancangan Penelitian.....	24
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	24
3.2.1. Variabel	24
3.2.1.1. Variabel Bebas	24
3.2.1.2. Variabel Tergantung.....	24
3.2.2. Definisi Operasional.....	24
3.2.2.1. <i>CT Value</i>	24
3.2.2.2. <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)</i>	25
3.3. Populasi dan Sampel.....	25
3.3.1. Populasi Penelitian	25
3.3.1.1. Populasi Target.....	25
3.3.1.2. Populasi Terjangkau.....	25
3.3.2. Sampel Penelitian	25
3.3.2.1. Kriteria Inklusi	26
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	26
3.3.2.3. Besaran Sampel.....	26

3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	28
3.4.1.	Instrumen Penelitian.....	28
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	28
3.5.	Cara Penelitian.....	28
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
3.6.1.	Tempat.....	29
3.6.2.	Waktu.....	29
3.7.	Alur Penelitian.....	29
3.8.	Analisis Data.....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		31
4.1	Hasil Penelitian.....	31
4.1.1	Karakteristik Pasien.....	31
4.1.2	Gambaran NLR dan CT Value.....	32
4.1.3	Korelasi CT Value dan NLR.....	33
4.2	Pembahasan.....	33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		41
5.1	Kesimpulan.....	41
5.2	Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA.....		42
LAMPIRAN.....		49

DAFTAR SINGKATAN



3CLpro	: 3Cl-like protease
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ACE-I	: Angiotensin Converting enzyme inhibitor
APC	: Antigen Presenting Cells
ARB	: Angiotensin Receptor Blockers
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
COVID-19	: Coronavirus Disease-2019
CT Value	: Cycle Threshold Value
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NK	: Natural Killer
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
NSP	: non-structural protein
ORF	: Open Reading Frame
PD-1	: Programmed Cell Death Protein-1
PLpro	: Papain-like protease
PRR	: Pattern Recognition Receptors

RAAS : *Renin-Angiotensin-Aldosterone*

RdRp : *RNA-dependent RNA polymerase*

RNA : *Ribonucleic Acid*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

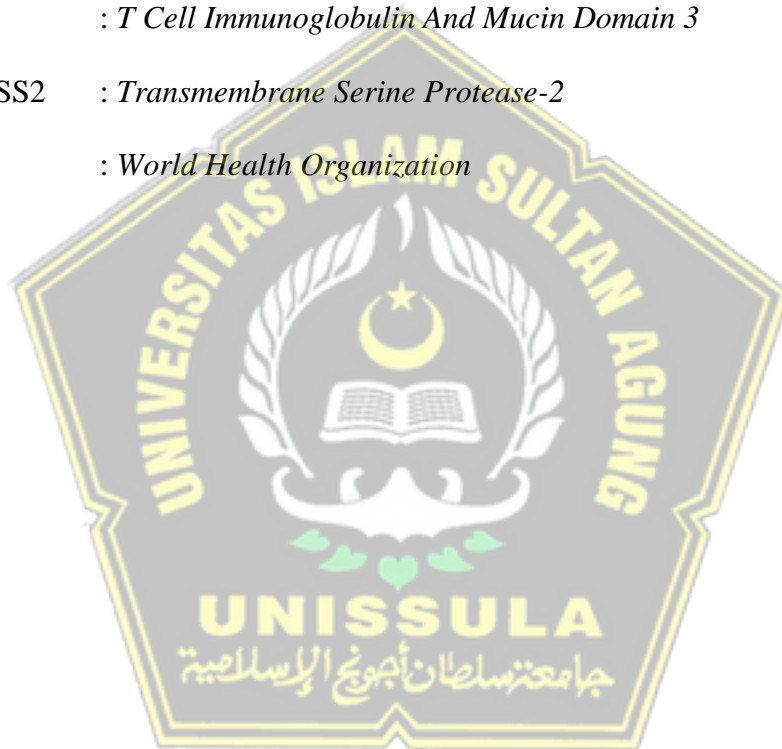
RT-PCR : *Reverse- Transcription Polymerase Chain Reaction*

SARS-COV-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

TIM-3 : *T Cell Immunoglobulin And Mucin Domain 3*

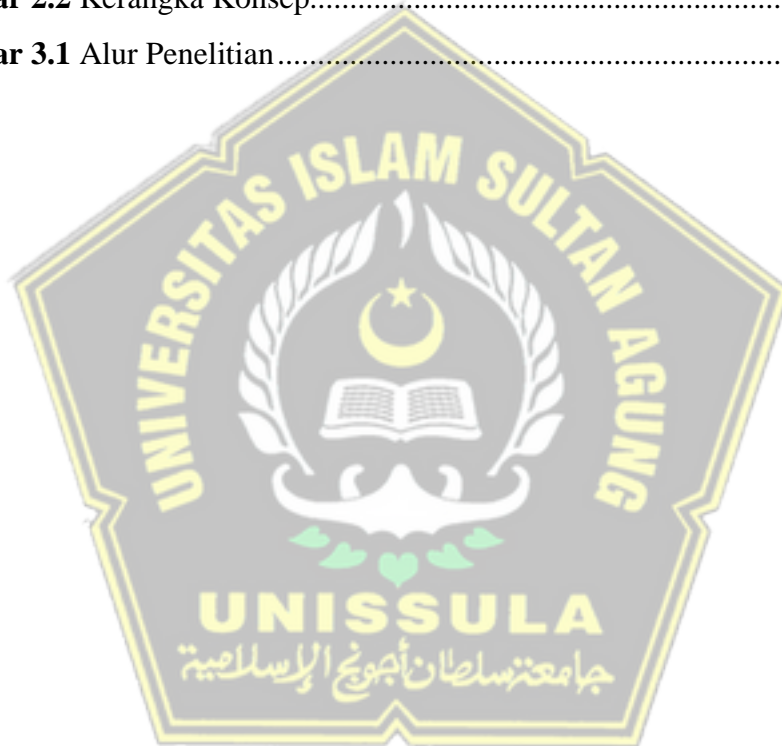
TMPRSS2 : *Transmembrane Serine Protease-2*

WHO : *World Health Organization*



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori	22
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	22
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	29



DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Rentang Nilai r	30
Tabel 4. 1 Gambaran karakteristik pasien	31
Tabel 4. 2 Uji Normalitas	32
Tabel 4. 3 Uji Korelasi CT Value dan NLR	33



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis Data Pasien COVID-19.....	49
Lampiran 2 Hasil Analisis Korelasi CT Value Dengan NLR	54
Lampiran 3 Ethical Clearance	55
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian.....	56
Lampiran 5 Surat Keterangan Selesai Penelitian	57
Lampiran 6 Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	58



INTISARI

Gold standart dalam penegakan diagnosis COVID-19 adalah dengan pemeriksaan molekuler metode RT-PCR untuk mengetahui nilai ambang batas replikasi virus SARS-CoV-2 melalui *CT Value*. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan salah satu pemeriksaan darah rutin sederhana yang dapat digunakan sebagai indikator adanya inflamasi. Tujuan penelitian untuk mengetahui korelasi antara *CT Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan NLR pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* ini melibatkan 93 pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang periode 2021. Data diperoleh dari Rekam Medis. Uji hipotesis dalam penelitian ini menggunakan korelasi Spearman dengan SPSS versi 25.

Hasil penelitian ini didapatkan nilai rata-rata *CT Value* RT-PCR SARS-COV-2 pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung adalah sebesar 23,54, rata-rata NLR sebesar 6,69. Hasil uji statistik menunjukkan nilai $p = 0,347$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan dalam penelitian ini yaitu tidak terdapat korelasi yang signifikan antara *CT Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan NLR pada subjek penelitian.

Kata Kunci: COVID-19, *CT Value*, NLR



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-COV-2). Transmisi SARS-COV-2 melalui droplet sehingga sangat mudah menular (Yuliana, 2020). *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan pemeriksaan molekular yaitu *Reverse-Transcriptase Chain Reaction* (RT-PCR) untuk mendeteksi SARS-COV-2 yang memberikan gambaran berupa *Cycle Threshold Value* (CT Value) (Tonglolangi, 2021). Penelitian Chen (2021) membuktikan bahwa rendahnya CT Value menandakan respon inflamasi secara luas. Salah satu indikator respon inflamasi dalam pemeriksaan hematologi adalah *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR). NLR dapat digunakan untuk *screening* dan menentukan prognosis COVID-19. Peningkatan NLR dapat sebagai tanda peringatan dini COVID-19 yang berat (Vafadar *et al.*, 2020).

Jumlah kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dan angka kematiannya dari hari ke hari semakin meningkat dan mengkhawatirkan. Data dari WHO menyebutkan bahwa jumlah kasus yang terkonfirmasi positif COVID-19 hingga Agustus 2022 sebanyak 583.038.110 orang dengan jumlah kematian mencapai 6.416.023 orang. Kasus COVID-19 di Indonesia hingga awal bulan Agustus 2022 semakin meningkat sehingga menempati peringkat ketiga se-Asia Tenggara dengan jumlah total 6.255.679 kasus positif COVID-19 dan

kematian sebanyak 157.131 orang. Provinsi Jawa Tengah menjadi salah satu provinsi dengan jumlah kasus terbanyak urutan ketiga setelah provinsi DKI dan Jawa Barat dengan jumlah kasus COVID-19 sebanyak 631.328 kasus. Peningkatan kasus COVID-19 terjadi di beberapa wilayah, salah satunya di Kota Semarang dengan jumlah kasus 105.620 orang (Siaga Corona, 2022). Pandemi COVID-19 menimbulkan banyak sekali dampak pada berbagai bidang sehingga, pemerintah menerapkan pembatasan sosial dan vaksinasi untuk meminimalisir rantai penularan COVID-19 (Junaedi *et al.*, 2020; Gandryani *et al.*, 2021). Pandemi COVID-19 telah berlangsung selama 2 tahun dan penyebarannya sudah mulai mereda dan terkendali namun dapat mengalami peningkatan kembali (Suksmonohadi & Indira, 2020).

Infeksi SARS-COV-2 menyerang sistem imun tubuh dengan melakukan invasi ke tubuh manusia melalui membran mukosa nasofaring dan orofaring kemudian masuk ke saluran pernapasan. Adanya inflamasi jaringan memicu produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan sehingga terjadi badai sitokin. Badai sitokin menandakan banyaknya proliferasi virus aktif di tubuh sehingga penting dilakukan pengukuran *viral load* yang diperoleh dari RNA virus pasien melalui pemeriksaan RT-PCR. Pemeriksaan RT-PCR yang digunakan untuk mendiagnosis COVID-19 memberikan gambaran *CT Value*. *CT Value* didefinisikan sebagai jumlah siklus saat sinyal fluoresen melewati ambang batas dalam mendeteksi asam nukleat virus. Semakin sedikit siklus yang diperlukan untuk mencapai nilai ambang batas maka semakin tinggi *viral load*nya (Abdulrahman, 2021). Respon fisiologis sistem imun ketika

terjadi inflamasi sistemik adalah peningkatan jumlah neutrofil serta penurunan jumlah limfosit. Terjadinya neutrofilia dan limfositopenia dapat menjadi dasar pengukuran rasio neutrofil limfosit atau dikenal sebagai NLR (Selanno *et al.*, 2021; Vafadar *et al.*, 2020). Pemeriksaan NLR merupakan pemeriksaan yang sederhana, murah dan rutin dilakukan pada pasien dan tersedia di semua rumah sakit (Wibisana *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan Kurniati (2020) mengungkapkan bahwa terdapat korelasi antara NLR dengan CT Value RT-PCR pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19, namun keterbatasan penelitian tersebut tidak menganalisis faktor risiko dan komorbid yang mempengaruhi NLR dan tidak menganalisis teknik pengambilan sampel pada pemeriksaan RT-PCR. Penelitian lain menyebutkan bahwa CT Value yang rendah menunjukkan limfosit rendah dan neutrofil meningkat (Saglik *et al.*, 2022).

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien COVID-19 di Kota Semarang dan sekitarnya. Penelitian mengenai korelasi antara CT Value RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pasien COVID-19 masih terbatas, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian tersebut di atas dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu: “Apakah terdapat korelasi antara CT Value RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan

Agung Semarang?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara CT *Value* RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran CT *Value* RT-PCR SARS-COV-2 pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui gambaran NLR pada 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 terkait korelasi antara CT *Value* RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pasien COVID-19.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi di bidang kesehatan mengenai korelasi CT *Value* RT-PCR SARS-COV-2

dengan NLR pasien COVID-19 sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam penatalaksanaan yang lebih tepat.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Gambaran Umum

COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-COV-2 merupakan penyakit yang menyerang sistem pernafasan dan sifatnya menular. Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala yang bervariasi. Terdapat 4 kelompok gejala klinis yaitu asimtomatis, ringan, sedang dan berat (Sheikhi *et al.*, 2020). Gejala COVID-19 berupa demam, batuk, fatigue, anorexia, sesak nafas dan myalgia sedangkan gejala yang tidak spesifik berupa anosmia (hilangnya kemampuan membau) dan ageusia (hilangnya kemampuan mengecap). Pada gejala berat ditemukan pneumonia berat dengan tanda klinis demam, batuk, gagal napas hingga *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Huang *et al.*, 2020)

Penyebaran COVID-19 dari individu ke individu lain menjadi sumber transmisi utama. Transmisi COVID-19 dari pasien simptomatik melalui droplet yang keluar saat bersin atau batuk (Susilo *et al.*, 2020). Pasien bersin dan batuk menghasilkan ukuran droplet berkisar antara 0.62-15.9 μm . Pasien terinfeksi COVID-19 yang tidak memunculkan gejala (asimtomatik) tetap dapat menularkan COVID-19 ke individu lain (Zu *et al.*, 2020).

2.1.2. Virologi

SARS-COV-2 termasuk dalam genus *β-coronavirus* yang memiliki diameter 120-160 nm (Susilo *et al.*, 2020). Genom SARS-COV-2 mengkodekan 9.860 asam amino yang terdiri dari protein struktural dan *non-structural protein* (NSP). Protein non-struktural yaitu *3-chymotrypsin-like protease (3CLpro)*, *papain-like protease (PLpro)*, dan *RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)* (Y. Huang *et al.*, 2020). Virus yang aktif menghasilkan RNA melalui RdRp. Sedangkan, PLpro akan menghilangkan ubiquitin yang merupakan protein untuk membantu SARS-COV-2 dalam menghindari respon imun dan menekan respon imun. Apabila protein tersebut dihambat, replikasi virus dan replikasi virus terganggu (Minggu *et al.*, 2021).

SARS-COV-2 memiliki 4 protein struktural, yaitu *spike (S)*, *membrane/matriks (M)*, *envelop (E)* dan *nukleokapsid (N)* (Fitriani, 2020). Protein S memediasi perlekatan virus dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)* yang diekspresikan di permukaan sel inang (Y. Huang *et al.*, 2020). Protein N berfungsi untuk pengikatan pada genom virus dan terlibat dalam replikasi RNA, pembentukan selubung virus dan penghindaran dari sistem imun tubuh (Mohamadian *et al.*, 2021). Protein M adalah salah satu protein yang melimpah dan menentukan bentuk amplop virus. Sedangkan protein E merupakan protein terkecil yang berperan dalam perakitan amplop virus dan pelepasan virus (Schoeman & Fielding, 2019).

2.1.3. Patogenesis

Infeksi SARS-COV-2 menyerang sistem kekebalan tubuh, terutama pada saluran napas, yaitu sel alveolar (sel penumosit) tipe II. Sel alveolar tipe II mengeluarkan surfaktan berupa campuran kompleks lemak dan protein yang berfungsi untuk menurunkan tegangan alveolus (Sherwood, 2012). Protein S pada virus SARS-COV-2 akan berikatan dengan reseptor ACE2 pada plasma membran sel inang. Protein S memiliki dua subunit yang memiliki fungsi berbeda. Protein subunit S1 berperan dalam pengikatan virus dengan reseptor sedangkan protein subunit S2 mengatur fusi virus ke sel inang (Long *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020). Fusi amplop virus dengan membrane sel diperantarai oleh *Transmembrane Serine Protease-2* (TMPRSS2) secara endositosis (Kordzadeh *et al.*, 2020).

SARS-COV-2 masuk ke sitoplasma untuk mengandakan materi genetik dan protein serta membentuk virion baru di permukaan sel. Virus mengeluarkan genom RNA ke sitoplasma dan amplop virus terkelupas kemudian ditranslasikan membentuk poliprotein pp1a dan pp1ab (Dariya *et al.*, 2020). Poliprotein dipecah oleh protease dan mengaktifkan chymotrypsin. Proses tersebut menghasilkan suatu kompleks yang mendorong produksi RNA dengan cara replikasi dan transkripsi dibantu oleh ribosom sel inang. RdRP merupakan suatu protein yang terbentuk dan berfungsi untuk replikasi RNA. Protein pembentuk virus akan membungkus RNA positif dan berperan pada

pembentukan nukleokapsid yang disusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid (Ahmad, 2021). Virion yang dihasilkan dapat menginfeksi sel-sel ginjal, hati, jantung, intestine dan saluran napas bawah. Hal ini disebabkan karena satu sel inang yang terinfeksi dapat membuat ratusan virion baru dengan cepat sehingga infeksi semakin berkembang (Sukmana, 2020).

Replikasi SARS-COV-2 menyebabkan sel inang mengaktivasi *Pattern Recognition Receptors* (PRR) yang akan mensekresikan sitokin dan kemokin proinflamasi dan merekrut monosit inflamasi, sel T CD4⁺ dan CD8⁺, neutrofil, dan sel *Natural Killer* (sel NK) ke paru dan interstisium. Pelepasan sitokin memicu kelelahan sel T yang menyebabkan peningkatan *viral load* (Shi *et al.*, 2020). Ketika inflamasi, terjadi ekspresi dari *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1) dan *T Cell Immunoglobulin and Mucin Domain 3* (TIM-3) di sel limfosit yang menandakan kelelahan sel T (Tavakolpour, 2020).

Setelah virus menginfeksi sel alveolar tipe II, antigen dikenali oleh sel *Antigen Presenting Cells* (APC) pada *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas 1 ke sel T dan sel B. Respon imun terhadap sel B akan terbentuk IgM dan IgG. IgM menghilang di akhir minggu ke-12 dan IgG bertahan dalam jangka waktu lama. Sel T yang disajikan antigen virus akan teraktivasi dan melakukan diferensiasi menjadi Th17 diikuti pelepasan sitokin yang berlebihan (Susilo *et al.*, 2020). Pelepasan sitokin berlebihan berupa TNF- α , IL-1

dan IL-6 disertai peningkatan jumlah virus dalam tubuh dapat menyebabkan badai sitokin sehingga terjadi hiperinflamasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan kegagalan berbagai organ (Joost *et al.*, 2020).

2.1.4. Faktor Risiko dan Komorbid

Faktor risiko terjadinya COVID-19 adalah usia, penyakit komorbid, dan derajat keparahan. Seiring meningkatnya usia, proporsi pasien yang membutuhkan rawat inap juga akan meningkat. Pada pasien usia lanjut lebih dari 60 tahun terjadi *immunosenescence* atau penurunan sistem kekebalan tubuh karena proses penuaan yang akan meningkatkan kemungkinan terjadinya badai sitokin sehingga rentan terhadap infeksi COVID-19 (Burhan, 2020). Pasien lansia terutama usia lebih dari 60 tahun yang memiliki komorbiditas mengalami peningkatan angka masuk ke *Intensive Care Unit* (ICU) dan mortalitas (Shiddiq *et al.*, 2022). Pada individu usia muda di bawah 18 tahun dengan daya tahan tubuh baik hanya menjadi kasus ringan sehingga tidak memerlukan rawat inap (Pariang *et al.*, 2020). Penelitian oleh Shiddiq (2020) menjelaskan bahwa usia di bawah 18 tahun memiliki proporsi kasus yang sangat rendah. Hal tersebut terjadi karena ekspresi dari ACE2 pada saluran napas atas masih rendah (Shiddiq *et al.*, 2022).

Penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes melitus, kanker

dapat meningkatkan ikatan antara protein SARS-COV-2 dengan reseptor ACE2 dan individu rentan terhadap infeksi SARS-COV-2 (Alkautsar, 2021). Pasien dengan diabetes mellitus terjadi infeksi di paru yang menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) disertai aktivasi *Renin-Angiotensin-Aldosterone* (RAAS) melalui *Angiotensin II* sehingga terjadi resistensi insulin dan hiperglikemia (Bae, 2021). Pada obesitas, didapatkan reseptor ACE2 yang lebih tinggi di jaringan adiposa. Produksi sitokin pro inflamasi yang terlalu banyak yang dapat merusak respon imun (Adimara *et al.*, 2021).

Pasien dengan riwayat pengobatan *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors* (ACE-I) dan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) dapat meningkatkan reseptor ACE2 di berbagai organ termasuk ginjal, jantung, aorta sehingga dapat memudahkan SARS-COV-2 masuk ke tubuh (Alfhad *et al.*, 2020). Pasien kanker juga rentan terhadap infeksi SARS-COV-2 dengan riwayat pengobatan kanker, yaitu kemoterapi, terapi radiasi dan operasi, dimana dapat membuat kerusakan sel dan jaringan hingga efek immunosupresi. Obat-obat anti kanker mampu menekan imunitas seluler dan humoral (American Cancer Society, 2021).

2.1.5. Diagnosis

WHO merekomendasikan pemeriksaan RT-PCR sebagai *gold standart* untuk mendiagnosis COVID-19. Sampel yang digunakan

berasal dari saluran nafas atas berupa swab nasofaring, orofaring atau sampel saluran napas bagian bawah menggunakan ventilator.

Spesimen yang diambil harus memenuhi ketentuan:

- 1) Berasal dari saluran pernapasan bawah bukan liur. Sampel saluran napas bawah memiliki sensitifitas positif tinggi dalam jangka waktu lama sedangkan sampel dari saluran napas atas nilai positifnya tinggi di awal perjalanan penyakit.
- 2) Pengambilan 2 sampel yaitu akut diambil pada minggu pertama saat sakit dan konvalesen 2-3 minggu setelahnya. Sebelum spesimen diambil perlu diwaspadai penularan penyakit dari pasien ke pemeriksa dengan cara cuci tangan dan menggunakan alat pelindung diri. Target pemeriksaan RT-PCR adalah protein gen virus yaitu gen *spike* (S), gen nukleokapsid (N), gen envelope (E), gen membrane (M) dan gen RdRp (WHO, 2020; Kemenkes RI, 2020; Ahmad, 2021). Hasil RT-PCR positif menunjukkan individu terinfeksi COVID-19 ditandai dengan *CT value* di bawah nilai ambang. Pasien dengan hasil RT-PCR negatif perlu dilakukan pengambilan sampel ulang beberapa hari setelahnya (Pusparini, 2020). Fasilitas yang terbatas dan kurangnya sumber daya manusia di laboratorium menyebabkan keterlambatan diagnosis dan penanganan COVID-19 (Selanno *et al.*, 2021).

2.2. CT Value

2.2.1. CT Value

RT-PCR digunakan untuk mengidentifikasi materi genetik melalui proses biokimia menggunakan enzim *reverse transcriptase* untuk pengenalan target. Target pemeriksaan RT-PCR adalah gen E. Materi genetik yang dideteksi meliputi DNA dan RNA namun pada pemeriksaan RT-PCR hanya mendeteksi RNA. Langkah pertama dalam pemeriksaan RT-PCR adalah ekstraksi RNA virus untuk menstabilkan dan memurnikan, sehingga dapat meningkatkan deteksi sampel yang mengandung jumlah virus (Public Health England, 2020).

RT-PCR standar dapat melakukan maksimal 40 kali siklus termal. RT-PCR sangat spesifik namun spesifitasnya tergantung dari jumlah virus, replikasi virus, metode isolasi RNA, sumber dan waktu pengambilan sampel pada pasien. Pemeriksaan RT-PCR hanya membutuhkan waktu yang singkat dibandingkan dengan kultur virus. Sampel yang diperlukan adalah swab nasofaring dan orofaring, atau pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik disarankan untuk mengambil sampel saluran napas bagian bawah (Kemenkes, 2020).

Interpretasi hasil pada pemeriksaan RT-PCR mendeteksi dua target genom SARS-COV-2 yaitu *Open Reading Frame (ORF)1ab* dan gen E (Magleby *et al.*, 2021). Gen ORF1ab merupakan 1/3 bagian dari genom virus yang menyandikan 16 protein non-struktural,

sepertiga sisanya dari genom mengkodekan 6 protein pelengkap dan 4 protein struktural. Protein pelengkap berupa ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b dan ORF10. Protein struktural berupa *spike* glikoprotein (S), protein matriks (M), protein *envelop* (E) dan protein nukleokapsid (N) (Masri *et al.*, 2020).

CT *Value* mempresentasikan jumlah siklus yang diperlukan sampai sinyal fluoresens melewati nilai ambang (*threshold*). CT *Value* memiliki nilai yang sama dengan pasien bergejala maupun tanpa gejala. Orang tanpa gejala sering tidak diketahui awal terinfeksi virus dan memiliki risiko penularan yang tinggi (Public Health England, 2020). Pasien dinyatakan positif COVID-19 apabila dari hasil pemeriksaan RT-PCR diperoleh nilai CT dibawah batas yang direkomendasikan. CT *Value* akan berbanding terbalik dengan jumlah target asam nukleat dari sampel, yang berarti semakin rendah CT *Value* maka semakin banyak jumlah asam nukleat yang terdeteksi (Candrawati *et al.*, 2021). Nilai CT yang lebih rendah berkaitan dengan infektivitas yang lebih tinggi dengan keparahan penyakit dan kematian pada pasien yang memiliki gejala sedang sampai kritis. Hasil RT-PCR hanya mendeteksi keberadaan materi virus dan tidak mampu membedakan antara virus hidup dan mati pada pasien terinfeksi COVID-19 (Tso *et al.*, 2021).

Pasien yang terinfeksi virus COVID-19 disarankan untuk melakukan pemeriksaan CT *Value* sebagai evaluasi jumlah *viral*

loadnya. *Viral load* mengalami kenaikan apabila jumlah virus telah berkembang cepat dan menyebabkan kegagalan fungsi organ tubuh. Jumlah siklus maksimal *CT Value* yaitu 40. Dalam penelitian menyebutkan bahwa sampel dengan *CT Value* 13-17 menghasilkan kultur virus yang positif kemudian menurun secara progresif mencapai 12% pada *CT Value* 33. Sampel dengan *CT Value* >34 dinyatakan tidak ada kultur positif sehingga menandakan *viral load* rendah. *CT Value* perlu dipantau pada pasien yang disertai dengan gejala tingkat *severe*-kritis (Chen *et al.*, 2021; Scola *et al.*, 2020).

2.2.2. Faktor yang Mempengaruhi CT Value

Faktor yang mempengaruhi CT value adalah:

1. Tahap pre-analitik meliputi teknik pengumpulan spesimen, jenis spesimen, waktu pengambilan sampel, pengangkutan spesimen, penyimpanan dan usia spesimen.
2. Tahap analitik seperti efikasi ekstraksi asam nukleat, sifat RNA, *viral load* dalam sampel, efisiensi RT-PCR dalam pengujian dan cara untuk menentukan *CT Value*.
3. Tahap pasca analitik berupa pelaporan hasil pemeriksaan. Teknik pengambilan spesimen yang benar mempengaruhi hasil *CT Value* sedangkan teknik pengambilan yang salah dapat menyebabkan sampel terkontaminasi.

Viral load yang lebih tinggi ditemukan pada sampel hidung dibandingkan dengan spesimen tenggorok (Rabaan *et al.*, 2021). Jika

spesimen diambil pada waktu infeksi awal akan didapatkan *viral load* sangat rendah karena virus tidak memiliki banyak waktu untuk bereplikasi sedangkan spesimen yang diambil setelah beberapa hari akan didapatkan *viral load* yang lebih tinggi (Ontario, 2020).

2.3. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR)

2.3.1. Definisi

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) adalah rasio jumlah neutrofil dengan limfosit dalam darah. Neutrofil merupakan leukosit *polymorfonuclear* (PMN) yang aktif bermigrasi ke sistem imun. Neutrofil berperan dalam sistem imun bawaan yang akan berespon pada kegagalan dan kematian organ (Selanno *et al.*, 2021). Neutrofil memiliki *lifespan* 24 jam setelah itu akan dibersihkan oleh sel makrofag yang disebut sebagai proses fagositosis. Hal ini dilakukan untuk menyeimbangkan antara produksi dan eliminasi neutrofil. Neutrofil merupakan sel yang akan datang pertama apabila ditemukan inflamasi dan memiliki nilai normal kisaran 2500 – 6500 μL dalam darah (Rosales, 2018).

Limfosit merupakan salah satu bagian sel darah putih yang diproduksi oleh *bone marrow* untuk melawan patogen yang masuk ke tubuh dalam sistem imun tubuh manusia. Limfosit memiliki nilai normal 1700 – 3500 μL dalam darah dan merupakan bagian dari sistem imun adaptif yang terdiri dari sel T, sel B, dan sel NK (LaRosa *et al.*, 2008). Penurunan jumlah limfosit menunjukkan bahwa

kemampuan tubuh untuk melawan infeksi patogen terganggu, akibatnya patogen akan mudah untuk melawan sistem imun. Jumlah limfosit total yang ditemukan pada pasien COVID-19 cukup rendah sehingga dapat menunjukkan tingkat keparahan COVID-19 (Amanda, 2020).

2.3.2. Peran NLR pada COVID-19

NLR menjadi parameter yang berfungsi sebagai biomarker hiperinflamasi sistemik pada pasien COVID-19. Peningkatan NLR dapat menggambarkan peningkatan proses inflamasi selain itu dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk pada pasien (Lagunas-Rangel, 2020). Infeksi COVID-19 menyebabkan terjadinya penghancuran di tingkat sel karena replikasi COVID-19 memicu aktivasi makrofag untuk mengeluarkan sitokin dan kemokin. Sitokin yang beredar menjadi penanda inflamasi dan menentukan keadaan imunitas tubuh untuk menentukan prognosis pasien. Respon fisiologis tubuh ketika terjadi inflamasi sistemik yaitu peningkatan neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Neutrofil berperan dalam respon imun bawaan sedangkan limfosit berperan dalam respon inflamasi (Vafadar *et al.*, 2020).

Pemeriksaan laboratorium yang berperan penting dalam penentuan keadaan inflamasi pada pasien adalah NLR. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk melakukan diagnosis beberapa keadaan seperti keganasan, pernapasan, gastrointestinal, kardiovaskular, dan

penyakit sistemik (Man *et al.*, 2021). Sebuah penelitian di Cina melaporkan bahwa NLR $>3,3$ berkaitan dengan infeksi COVID-19 yang lebih parah. Pentingnya pemantauan NLR sejak dari rawat inap karena konsentrasi NLR yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan keparahan gejala maupun angka kematian COVID-19. NLR dapat digunakan sebagai penanda peradangan untuk *screening* pasien yang terinfeksi COVID-19 dan sebagai indikator prognosis pada awal rawat inap (Pimentel *et al.*, 2020). Peningkatan NLR sebesar 6,6 terjadi pada pasien dengan gejala berat bahkan sampai kematian. Dibandingkan dengan pasien kelompok gejala ringan dan sedang didapatkan NLR sebesar $>3,3$ dimana nilai normal NLR 3,13 (Kong *et al.*, 2020).

2.3.3. Faktor yang Mempengaruhi NLR

Faktor yang dapat mempengaruhi NLR adalah:

1. *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF). G-CSF berperan penting dalam infeksi dan keganasan. Peningkatan ekspresi G-CSF dapat ditemukan pada keganasan, seperti keganasan pada paru, lambung, kolorectal, kandung kemih dan payudara. Pada kondisi infeksi, mediator inflamasi akan menginduksi sel monosit, makrofag, sel endotel, sel epitel dan fibroblast untuk mensekresikan G-CSF. Tingginya kadar G-CSF yang disekresikan merangsang sel progenitor granulositik untuk menstimulasi produksi neutrofil di sumsum tulang dan sirkulasi. Peningkatan kadar G-CSF dapat mendorong mobilisasi neutrofil

ke sirkulasi perifer (Liu *et al.*, 2020; Gawade *et al.*, 2020). G-CSF adalah sitokin yang mengatur granulopoiesis, proliferasi, diferensiasi dan aktivasi neutrofil (Theyab *et al.*, 2021).

2. Keganasan pada darah (leukimia) dan kelenjar limfe (limfoma) merupakan kelainan hematologis yang dapat mengganggu hematopoetik sehingga produksi neutrofil dan limfosit terganggu. Penggunaan terapi antikanker, radioterapi dan kemoterapi menyebabkan sumsum tulang tersupresi sehingga terjadi penurunan pada jumlah neutrofil juga meningkatkan risiko terjadi infeksi berat pasca kemoterapi (Bersanelli, 2020; Rosary & Sjakti, 2016).
3. Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). HIV dapat mengganggu proses pembentukan eritrosit dan limfosit. Virus menginfeksi ke seluruh tubuh dan menargetkan sel T subset CD4 atau T *helper*, makrofag, dan sel dendritic di jaringan limfoid perifer yang akhirnya menghambat fungsi respon imun (Budiarti, 2018).

2.4. Korelasi CT Value dengan NLR pasien COVID-19

COVID-19 merupakan penyakit yang menyerang sistem pernapasan dan sifatnya menular. Pengikatan antara protein SARS-COV-2 dengan reseptor ACE2 menyebabkan virus masuk ke tubuh manusia. Apabila virus masuk dan menyerang tubuh manusia maka akan menyerang sistem imun (Ikawaty, 2020). Adanya disregulasi respon imun akan memicu timbulnya

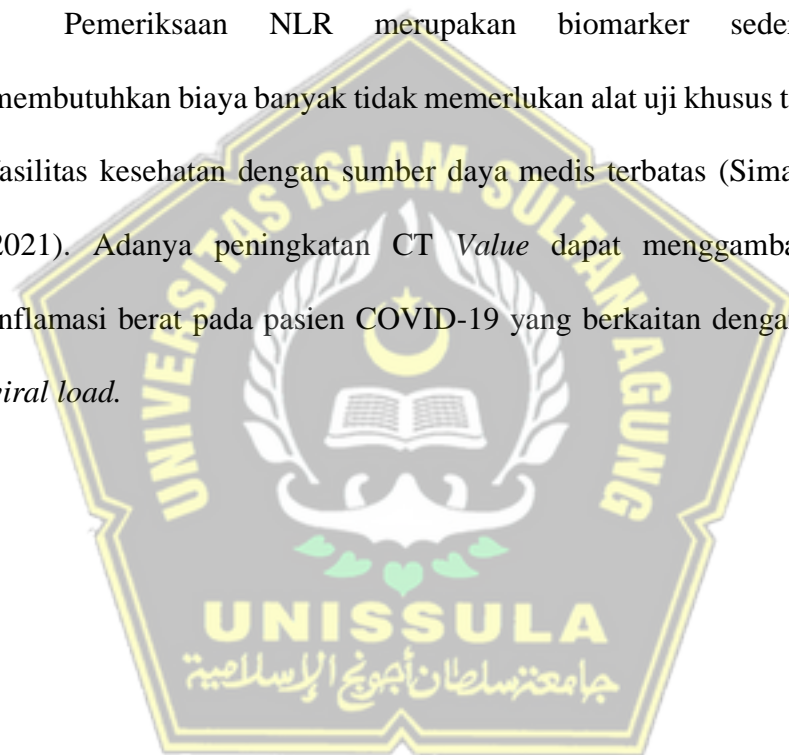
badai sitokin dimana tubuh mengeluarkan banyak sitokin pro inflamasi yaitu *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) yang berhubungan dengan limfopenia. COVID-19 juga dapat menginfeksi sel T (Tavakolpour, 2020).

CT *Value* merupakan nilai yang muncul pada pemeriksaan RT-PCR yang digunakan untuk *screening* COVID-19. CT *Value* adalah jumlah siklus yang melewati nilai ambang (*threshold*) untuk menentukan positif atau negatif. Pasien terdiagnosa positif COVID-19 didapatkan hasil CT *Value* di bawah nilai ambang. CT *Value* akan berbanding terbalik dengan *viral load* sehingga semakin rendah CT *Value* maka *viral load* semakin tinggi (Candrawati *et al.*, 2021). Tingginya *viral load* menandakan bahwa semakin banyak jumlah virus yang masuk ke dalam tubuh dan inflamasi yang ditimbulkan sangat memungkinkan untuk meluas ke berbagai organ (Y. Huang *et al.*, 2020). Inflamasi yang timbul dapat dilihat melalui pemeriksaan darah tepi (Pangestu, 2020).

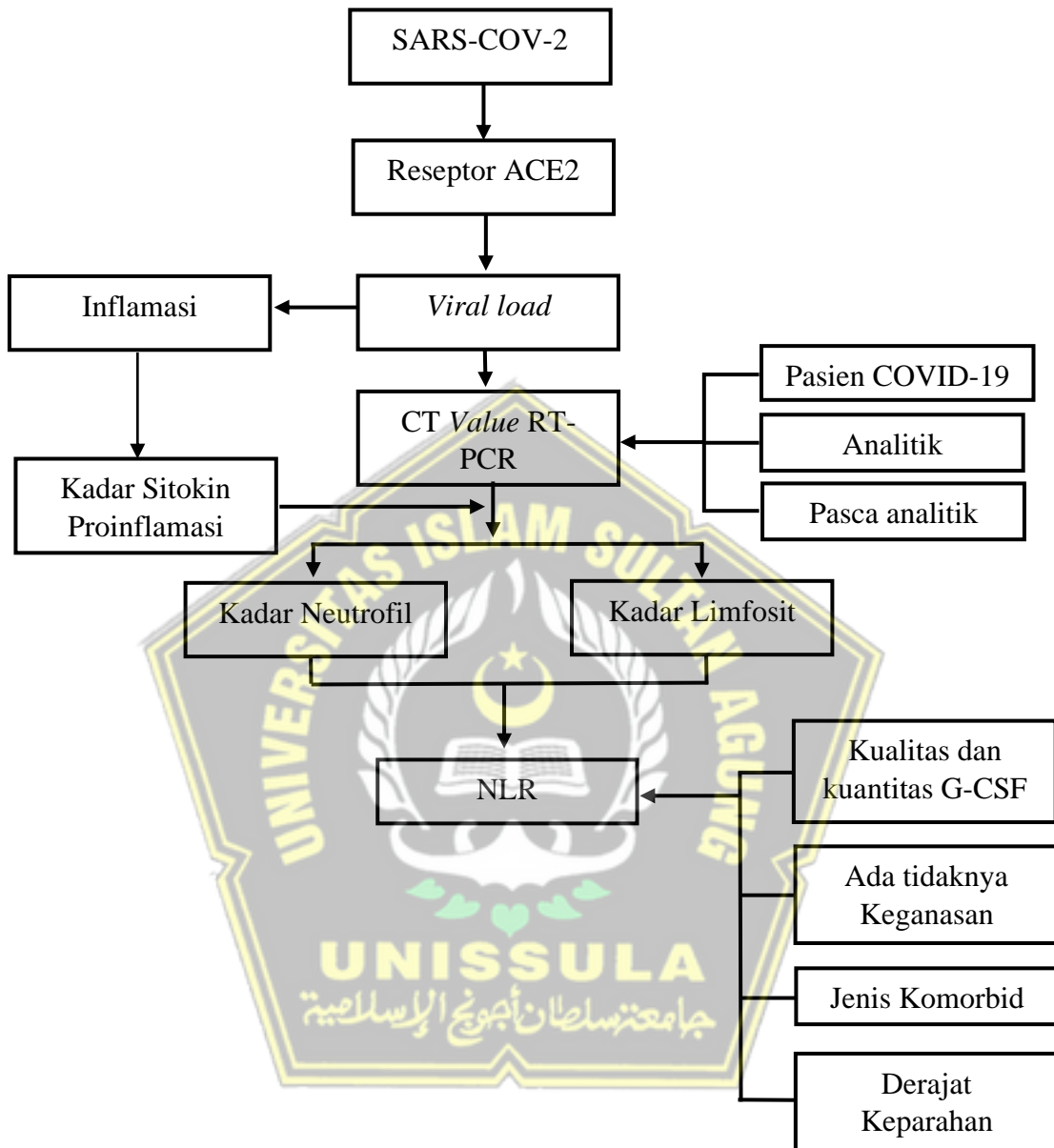
Neutrofil adalah sel dalam sistem imun bawaan yang berfungsi untuk pembersihan bakteri patogen. Pembentukan neutrofil dirangsang oleh G-CSF yang merupakan sitokin yang berperan dalam produksi neutrofil. Ketika terjadi kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) sel, neutrofil akan mensekresi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam jumlah besar sehingga virus keluar bebas dari sel. Faktor-faktor inflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-8* (IL-8), *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) yang dihasilkan sel limfosit dan sel endotel dapat memicu pengeluaran neutrofil (A. Yang *et*

al., 2020). Jumlah limfosit menurun secara progresif dan jumlah neutrofil meningkat pada pasien COVID-19 dengan derajat berat. Ketidakseimbangan respon inflamasi akibat *viral load* yang tinggi mendasari pemeriksaan NLR. Inflamasi pada COVID-19 akan mengganggu regulasi limfosit dan menekan imunitas seluler sehingga menyebabkan penurunan sel CD4⁺ dan sel CD8⁺ (Li *et al.*, 2020).

Pemeriksaan NLR merupakan biomarker sederhana, tidak membutuhkan biaya banyak tidak memerlukan alat uji khusus terutama untuk fasilitas kesehatan dengan sumber daya medis terbatas (Simadibrata *et al.*, 2021). Adanya peningkatan CT *Value* dapat menggambarkan kondisi inflamasi berat pada pasien COVID-19 yang berkaitan dengan peningkatan *viral load*.

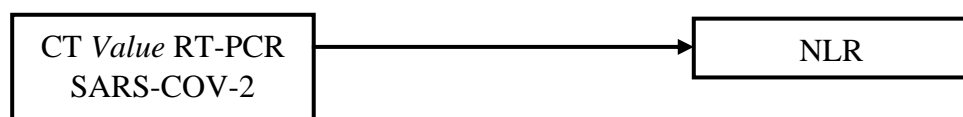


2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.6. Kerangka konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat korelasi antara CT *Value* RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pasien COVID-19.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian Dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah CT Value RT-PCR SARS-COV-2.

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR).

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. CT Value

CT Value adalah jumlah siklus yang diperlukan sampai virus dapat melewati ambang batas melalui pemeriksaan RT-PCR. Data CT Value mengambil gen RdRp dari rekam medis pasien. Dikategorikan menjadi Rendah (CT <23) dan Tinggi (CT ≥23)

Skala data: Nominal

3.2.2.2. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)

NLR atau rasio neutrofil limfosit adalah jumlah neutrofil (μL) dibagi dengan jumlah limfosit (μL) saat pasien pertama kali masuk Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data NLR diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Dikategorikan menjadi Rendah ($\text{NLR} < 6$) dan Tinggi ($\text{NLR} \geq 6$)

Skala data: Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 melalui pemeriksaan RT-PCR SARS-COV-2.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari – Desember 2021.

3.3.2. Subjek Penelitian

Sampel yang dipilih merupakan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu:

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan catatan medis tercantum *CT Value* lengkap meliputi:
 - a) Usia
 - b) Jenis kelamin
 - c) Gejala klinis
 - d) Nilai *CT Value* RT-PCR SARS-COV-2
 - e) Hasil radiologi
 - f) Pemeriksaan laboratorium
 - g) Komorbid
 - h) Lama rawat inap
2. Usia 18 – 60 tahun.
3. *CT Value* menggunakan reagen RdRp sehingga nilai *cut off* sama.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang memiliki riwayat keganasan yang menjalani kemoterapi dan radioterapi.
2. Pasien yang memiliki kelainan hematologi seperti leukemia dan limfoma.
3. Pasien dengan HIV.

3.3.2.3. Besaran 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 korelasi dari Dahlan (2013).

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

$$n = \left(\frac{1,960 + 0,824}{0,5 \ln \frac{1+0,231}{1-0,231}} \right)^2 + 3$$

$$n = 92,5$$

Keterangan:

n = Jumlah total sampel yang dibutuhkan

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

α = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$ = Deviat baku dari beta (0,824)

β = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

\ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,231)

Berdasarkan perhitungan di atas, maka besar sampel penelitian ini dibutuhkan sebanyak $92,5 \approx 93$ sampel penelitian.

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 CT Value RT-PCR SARS-COV-2 dan 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 dengan 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 CT Value RT-PCR SARS-COV-2 dan rerata NLR pasien
5. Menganalisis korelasi antara CT Value dengan NLR pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

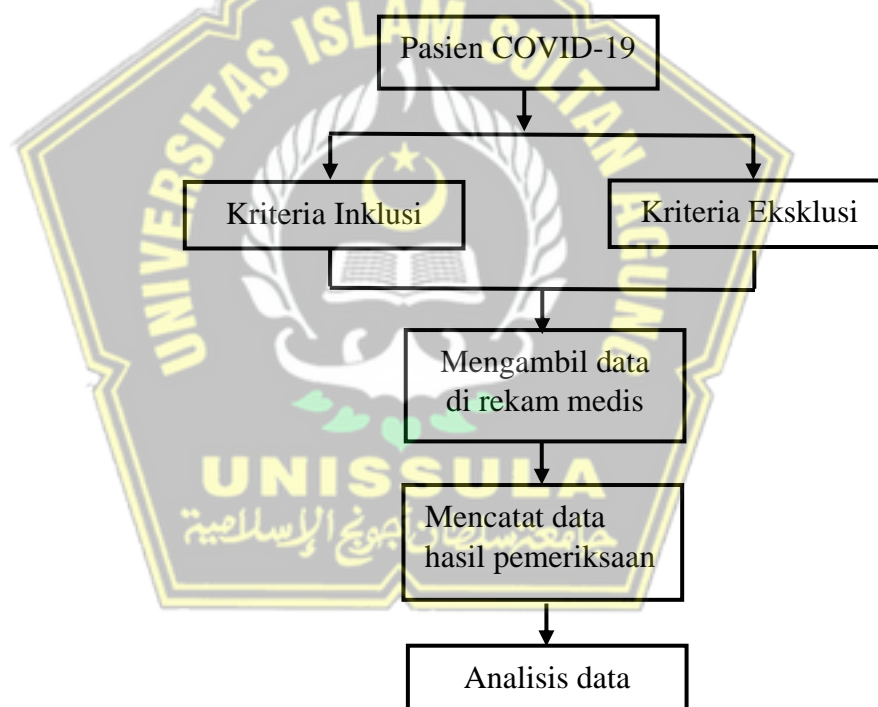
3.6.1. Tempat

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

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus - Desember 2022.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

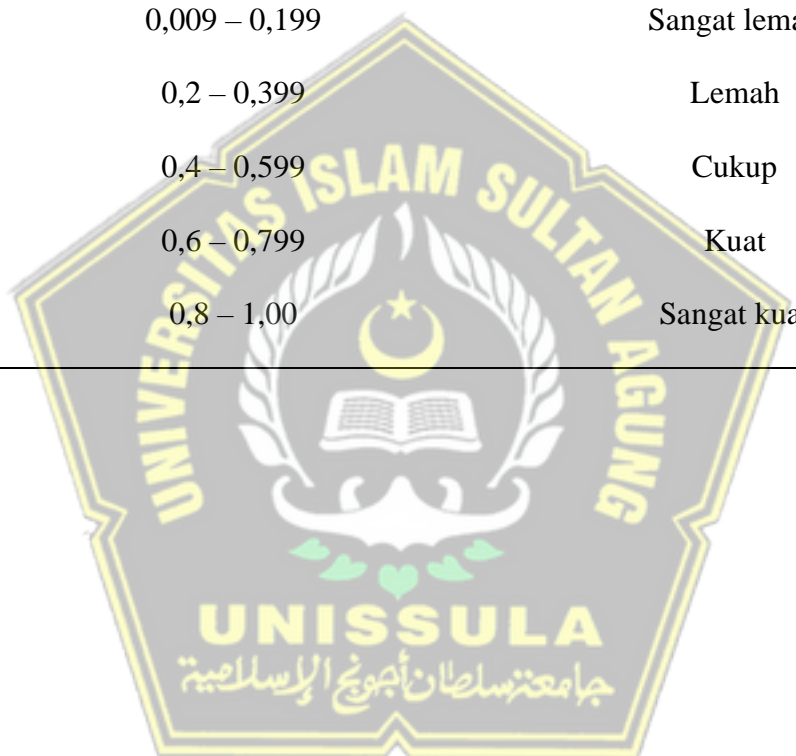
3.8. Analisis Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini dilakukan uji normalitas hasilnya pada uji Kolmogorov-Smirnov pada variabel NLR didapatkan nilai $p < 0,05, (p = 0,00)$ yang berarti distribusi data tidak normal. Data awal

merupakan data berskala numerik dan telah dilakukan uji normalitas. Kemudian data diubah menjadi kategorik sehingga untuk uji selanjutnya menggunakan uji korelasi Spearman. Kekuatan korelasi dapat dilihat pada tabel nilai r (rho).

Tabel 3. 1 Rentang Nilai r

RENTANG NILAI r	INTERPRETASI
0,009 – 0,199	Sangat lemah
0,2 – 0,399	Lemah
0,4 – 0,599	Cukup
0,6 – 0,799	Kuat
0,8 – 1,00	Sangat kuat



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Karakteristik Pasien

Penelitian mengenai korelasi Korelasi CT *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* ini melibatkan 93 pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebagai subjek penelitian. Data berupa data sekunder yang didapatkan dari rekam medis. Karakteristik subjek penelitian ditunjukkan pada Tabel 4.1. sebagai berikut:

Tabel 4. 1 Gambaran karakteristik subjek penelitian

Variabel	Frek.	%	Mean ± SD	Median (min – max)
Usia			48,52 ± 8,56	50 (24 – 59)
Jenis kelamin				
Laki-laki	47	50,5		
Perempuan	46	49,5		
Lama rawat (hari)			10,57 ± 6,92	10 (1 – 30)
Jenis Komorbid				
Hipertensi	55	59,1		
DM	48	51,6		
CHF	9	9,7		
Obesitas	8	8,6		
CKD	6	6,5		
Onset Gejala (hari)			4,74 ± 2,51	5 (1 – 14)
Gejala				
Batuk	74	79,6		
Sesak	70	75,3		
Demam	55	59,1		
Pusing	15	16,1		
Lemas	39	41,9		
Mual	16	17,2		
Muntah	8	8,6		
Diare	5	5,4		
Nyeri Telan	4	4,3		
Leukosit (ribu)			9,93 ± 6,92	7,94 (2,14 – 33,27)
CRP			71,26 ± 5,70	49,37 (0,94 – 486,7)
ALC			1164 ± 540,8	1070 (120 – 2810)
NLR			6,69 ± 3,43	5,8 (2,6 – 25,5)
CT <i>Value</i> gen RdRp			23,54 ± 4,89	23,30 (13,29 – 32,85)

Tabel 4.1. menunjukkan bahwa pada subjek penelitian lebih banyak pada usia rata-rata 48 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, laki laki berjumlah sebanyak 47 (50,5 %) orang dan perempuan berjumlah 46 (49,5%) orang. Lama rawat rata-rata 10 hari. Jenis komorbid terbanyak adalah hipertensi (59,1%), Diabetes Melitus (51,6%), CKD (6,5%), Obesitas (8,6%), CHF (9,7%), Pneumonia (2,2%). Onset gejala didapatkan rata-rata 4,74 hari. Gejala yang paling sering ditemukan adalah sesak napas, diare, pusing, mual, muntah, lemas, nyeri telan ditemukan pada pasien yang terinfeksi COVID-19 yang dirawat inap. Rata-rata jumlah leukosit pada subjek penelitian adalah 9.910/ μ L, CRP 71,93 mg/L, ALC 1.163,7/ μ L, NLR 6,69, dan CT Value 23,54 siklus.

4.1.2 Gambaran NLR dan CT Value

Hasil uji normalitas NLR dan CT Value dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Uji Normalitas

Variabel	Mean \pm SD	Median (min – max)	<i>p</i>
NLR	6,69 \pm 3,43	5,8 (2,6 – 25,5)	0,000
CT Value	23,54 \pm 4,89	23,30 (13,29 – 32,85)	0,060

Rerata CT Value RT-PCR SARS-COV-2 pada subjek penelitian sebesar 23,54 dan rerata nilai NLR sebesar 6,69. Hasil uji normalitas Kolmogorov-Smirnov pada variabel NLR didapatkan nilai $p < 0,05$, ($p = 0,00$) yang berarti distribusi data tidak normal.

4.1.3 Korelasi CT Value dan NLR

Korelasi antara CT Value RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR dianalisis dengan uji Spearman. Metode tersebut dipilih karena kedua variabel memiliki skala kategorik. Uji hipotesis dilakukan menggunakan SPSS versi 25. Hasil uji korelasi antara CT Value RT-PCR SARS-COV-2 dan NLR dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Uji Korelasi CT Value dan NLR

Variabel	<i>p</i>	<i>r</i>
NLR	0,347	0,099
CT Value		

Hasil uji korelasi Spearman mendapatkan nilai $p = 0,347$ dan $r = 0,099$, karena nilai $p > 0,05$ berarti tidak terdapat korelasi antara NLR terhadap CT Value RT-PCR SARS-COV-2.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa karakteristik subjek penelitian lebih banyak pada usia 24-60 tahun, berjenis kelamin laki-laki, memiliki rerata lama perawatan 10 hari, lebih banyak mengalami gejala batuk dan sesak napas, memiliki rerata onset gejala 4 hari, dan komorbid yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi.

Penelitian ini didapatkan subjek penelitian berada di rentang usia 24-60 tahun dengan rerata usia 48 tahun. Hal ini terkait dengan peradangan yang cepat dan penurunan kekebalan tubuh pada usia yang semakin bertambah (Pertiwi, 2022). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Elviani dkk

terkait gambaran usia pada kejadian COVID-19 di ruang isolasi RSUP Dr. M. Hoesin Palembang 2020 dan melibatkan 666 subjek penelitian. Penelitian yang dilakukan tersebut menjelaskan bahwa responden terbanyak ada pada rentang usia 26-35 tahun dan reratanya adalah 43 tahun, hal ini menunjukkan usia tersebut adalah usia produktif. Pada usia produktif, kemungkinan untuk mendapatkan COVID-19 akan lebih besar, dikarenakan mobilitas dan aktifitas yang tinggi di luar rumah (Elviani 2021). Penelitian lain menjelaskan bahwa semakin bertambahnya usia maka akan mengalami peningkatan ekspresi ACE2 akibat penurunan imunitas dan penurunan fungsi organ tubuh, komorbid yang dapat memperburuk *outcome* pasien (Putri dkk, 2021).

Subjek penelitian dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Laki-laki diketahui memiliki konsentrasi ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) yang lebih tinggi dikarenakan hormon seksual yang menyebabkan laki-laki lebih berisiko terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Putri dkk, 2021). Hasil penelitian ini, jumlah sampel antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan jumlah yang hampir sama.

Lama rawat inap pasien COVID-19 dengan rerata 10 hari. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Verity *et al* bahwa sebagian besar pasien dengan komorbid, memiliki durasi rawat inap yang lebih lama. Tidak hanya memiliki risiko tinggi terhadap infeksi COVID-19, tetapi juga memiliki risiko tinggi untuk meninggal setelah infeksi. Pasien dengan

komorbid lebih lama dirawat, selain melawan infeksi virus SARS-CoV-2 juga harus bertahan melawan penyakit yang sudah diderita sebelumnya. Perparahan kondisi ini dapat memperpanjang hari perawatan (Verity *et al.*, 2020). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Karya *et al* (2021) di Bali, Indonesia dengan desain *cross-sectional* yang melibatkan 153 pasien menjelaskan bahwa pasien dengan derajat kritis memiliki durasi rawat inap yang lebih singkat dikarenakan pasien pada derajat ini memiliki prognosis yang buruk bahkan bisa meninggal selama perawatan berlangsung (Karya *et al.*, 2021).

Komorbid terbanyak pada penelitian ini adalah hipertensi sebanyak 55 (59,1%) pasien. Penelitian-penelitian yang telah dilakukan menjelaskan bahwa COVID-19 banyak ditemukan pada pasien dengan hipertensi karena SARS-CoV-2 menginfeksi sel tubuh melalui perantara ACE2. Peningkatan ACE2 dapat ditemukan pada pasien hipertensi yang mendapatkan pengobatan ACE *Inhibitor*. Pengobatan hipertensi diduga akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi berat dari SARS-CoV-2 (Fang, Karakiulakis and Roth, 2020). Penelitian Jhuang *et al* (2019) di Taiwan, dengan desain *cohort study* yang melibatkan 6.278 partisipan menjelaskan bahwa limfosit berperan dalam respon hipertensi yang dimediasi oleh ACE2 dan dapat mempengaruhi organ jantung sehingga menyebabkan kekakuan aorta dan semakin meningkatkan tekanan darah (Jhuang *et al.*, 2019). Selain itu, kondisi diabetes mellitus (51,6%) dapat mengganggu respon imun yang berpotensi memperburuk kondisi pasien. CKD (*Chronic Kidney Disease*)

(6,5%) dapat menjadi factor risiko gagal ginjal akut yang kemudian berkaitan dengan peningkatan angka mortalitas pasien (Soeroto *et al.*, 2022). Obesitas, CHF (*Chronic Heart Failure*) (9,7%), Pneumonia (2,2%) juga dapat meningkatkan keparahan kondisi pasien COVID-19 (Ahmad Alkautsar, 2021).

Onset gejala secara keseluruhan memiliki onset rerata 4 hari pada subjek penelitian. Hal ini sebabkan karena semakin lama pasien menderita gejala akibat terinfeksi SARS-CoV-2 maka semakin banyak virus melakukan replikasi dalam tubuh yang ditandai dengan penurunan CT Value pada pemeriksaan RT-PCR dan peningkatan NLR saat pasien pertama kali dirawat inap. Selain itu pasien dengan derajat berat dan disertai komorbid memiliki onset gejala yang lebih lama dibandingkan dengan pasien derajat ringan (Suhartono *et al.*, 2021).

Berdasarkan tabel karakteristik diketahui bahwa gejala utama yang paling sering dialami dari 93 pasien positif COVID-19 adalah batuk, sesak, demam dan lemas. Walaupun terdapat gejala lain seperti pusing, mual, muntah, diare, dan nyeri telan namun cenderung lebih rendah dibandingkan dengan empat gejala tersebut. Hasil penelitian ini searah dengan penelitian Huang *et al* (2020) di Wuhan, China menggunakan *cohort study* dengan melibatkan 41 pasien yang terkonfirmasi COVID-19, menjelaskan bahwa gejala batuk (31(76%)), demam (40(98%)), lemas (18(44%)) dan sesak sering ditemukan pada 55.924 kasus. Gejala demam mencapai 38-39°C

diderita pada lebih dari 40% pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2, sedangkan 34% mengalami demam dengan suhu lebih dari 39°C (Huang *et al.*, 2020).

Hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin menunjukkan bahwa pasien COVID-19 memiliki kadar NLR yang tinggi dengan rata-rata 6,69 dan CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 yang lebih rendah yaitu 23,54 siklus. Hal ini sejalan dengan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Syahrini (2022) yang melibatkan 87 rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap bertujuan untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin berupa NLR dan LMR (*Lymphocyte Monocyte Ratio*) di Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan menjelaskan bahwa pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan ambang batas siklus CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 ≤ 29 menunjukkan jumlah asam nukleat virus yang diuji dengan reagen yang sama menunjukkan derajat berat dan sebaliknya jika nilai ambang siklus > 30 menunjukkan derajat sedang-ringan asam nukleat virus (Syahrini *et al.*, 2022).

Peningkatan NLR dikaitkan dengan derajat keparahan pasien yang terinfeksi COVID-19. Hal ini dikarenakan peningkatan neutrofil yang disebabkan oleh respon inflamasi dan penurunan limfosit akibat pengekspresian reseptor ACE2. NLR yang tinggi memicu progresivitas COVID-19, dimana inflamasi sistemik yang disebabkan COVID-19 menekan imunitas seluler secara signifikan sehingga dapat menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ sebagai supresor limfosit T (A. P. Yang *et al.*, 2020). Pemeriksaan laboratorium lain seperti kadar

leukosit dengan rata-rata 9.910 μL (4.500-11.000 μL) yang cenderung normal didapatkan ketika pasien tidak memiliki gejala atau memiliki gejala yang minimal (Shahri *et al.*, 2021). Peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan rata-rata 71,93 berkaitan dengan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. Nilai ALC pada penelitian ini didapatkan rata-rata 1.163 sel/ μL , hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wagner (2020) di Amerika Serikat. Penelitian dengan desain *cohort study* yang melibatkan 57 pasien COVID-19 menjelaskan bahwa nilai ALC dibawah 1.183 sel/ μL atau limfositopenia menjadi penanda prognosis perburukan kondisi pasien (Wagner *et al.*, 2020).

Hasil analisis membuktikan bahwa tidak terdapat korelasi antara CT Value RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pada pasien yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ($p = 0,347$; $p < 0,05$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Setio *dkk* (2022) di Makassar, Indonesia dengan desain *cross-sectional* yang melibatkan 217 pasien melakukan penelitian tentang analisis pemeriksaan hematologi pada pasien COVID-19 menjelaskan bahwa NLR merupakan parameter kombinasi antara neutrofilia dan limfopenia. NLR berhubungan dengan keparahan kondisi akibat infeksi COVID-19. Dalam penelitian tersebut didapatkan NLR rata-rata 8.93 dan CT Value RT-PCR SARS-COV-2 rata-rata 30.05. Penelitian ini dihitung kekuatan korelasi NLR dengan CT Value didapatkan $r = 0.016$ dan $p = 0.810$ yang diartikan tidak terdapat korelasi

yang signifikan antara kedua variable tersebut pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar (Setio *et al.*, 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Shah *et al* menjelaskan bahwa semakin tinggi NLR menandakan semakin tinggi *viral load* dalam tubuh. Kemampuan CT *Value* dalam merepresentasikan *viral load* masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Dalam penelitian yang dilakukan tersebut hasilnya tidak terdapat hubungan antara CT *Value* dengan *viral load*. CT *Value* tergantung pada metode pengumpulan sampel dan jenis sampel berbeda yang diperoleh dari orang yang sama pada hari yang sama. Selain itu, CT *Value* tergantung pada waktu pengumpulan sampel dalam kaitannya dengan onset gejala. Sehingga waktu pengambilan sampel sejak gejala muncul harus dikontrol (Shah *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Xia *et al* (2020) di China terkait CT *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan NLR desain *cohort retrospective* melibatkan 80 pasien COVID-19 untuk menganalisis karakteristik pasien dengan progresifitas COVID-19 menunjukkan bahwa didapatkan CT *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 sebanyak 19,19 siklus pada pasien dengan NLR >10. Semakin rendah CT *Value* RT-PCR SARS-COV-2 maka semakin tinggi beban virus dalam spesimen yang sedang diperiksa. Berdasarkan data tersebut peneliti mempertimbangkan NLR yang lebih tinggi, jumlah CD4+ yang lebih rendah dan CT *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 yang lebih rendah kemungkinan dapat memprediksi tingkat keparahan penyakit pada tahap awal pasien terinfeksi SARS-CoV-2. Ketiga parameter tersebut perlu

dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan sampel yang lebih besar (Xia *et al.*, 2020).

Penelitian lain oleh Mashaly *et al* (2022) di India dengan desain *cross sectional* melibatkan 200 dari 1.877 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 menjelaskan bahwa 60% pasien setelah dilakukan pemeriksaan RT-PCR SARS-CoV-2 dengan reagen yang sama didapatkan hasil *CT Value* <18,57 siklus. Kejadian tersebut disertai dengan peningkatan NLR sebanyak >3,57. Sehingga dalam hal ini, peneliti membuktikan bahwa NLR dapat berperan penting dalam strategi diagnosis COVID-19 menggunakan tes deteksi antigen RT-PCR SARS-CoV-2 (Mashaly *et al.*, 2022).

Hingga laporan penelitian ini dibuat, belum terdapat penelitian yang melaporkan korelasi antara *CT Value* RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hal ini menjadi kelebihan utama peneliti karena adanya nilai pembaruan, sehingga dapat menjadi landasan dilakukannya penelitian selanjutnya dengan tema serupa.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu hanya dilakukan di satu rumah sakit dan tidak mengelompokkan subjek penelitian berdasarkan jenis komorbid. Keterbatasan tersebut dapat mempengaruhi kekuatan korelasi *CT Value* dengan NLR pasien, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

4.3 Kesimpulan

1. Tidak terdapat korelasi antara *CT Value* RT-PCR SARS-COV-2 dengan NLR pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang
2. Rerata *CT Value* RT-PCR SARS-COV-2 pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah 23,54.
3. Rerata NLR pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung adalah 6,69.

4.4 Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mempertimbangkan pengelompokan usia dan jenis komorbid pada pasien COVID-19 yang dapat mempengaruhi *CT Value* RT-PCR SARS-COV-2 dan nilai NLR.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulrahman, A., Mallah, S. I., Alqahtani, M., 2021, COVID-19 Viral Load Not Associated With Disease Severity, pp. 1–4.
- Abeyasuriya, V., Seneviratne, S.L., Arjuna, P., Mowjood, R., Thushara, S., Chandima, M., Chandrasena, L., Wijesinha, R.S., 2021, Combination Of Cycle Threshold Time, Absolute Lymphocyte Count And Neutrophil:Lymphocyte Ratio Is Predictive Of Hypoxia In Patients With SARS-Cov-2 Infection, *Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene*, Pp. 1–8.
- Adimara, A., Prahasanti, K., Airlangga, M.P., 2021, Obesitas Mempengaruhi Tingkat Keparahan Pasien COVID-19, pp. 222–242.
- Ahmad, Z. 2021, *Praktis Covid-19; Patogenesis, Diagnosis Dan Tatalaksana*. Ed: 2
- Alfhad, H., Saftarina, F., Kurnia, B., 2020, Dampak Infeksi SARS-Cov-2 Terhadap Penderita Hipertensi, Vol 1 No 1.
- Alkautsar. A., 2021, Hubungan Penyakit Komorbid Dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19, 03(01), pp. 1488–1494.
- Amanda, D. A., 2020, Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur, *Wellness And Healthy Magazine*, 2(2), pp. 219–223.
- American Cancer Society., 2021, Cancer Facts & Figures 2021. *Atlanta*, pp. 1–72.
- Bae, J. H., 2021, COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management, *Nature Reviews Endocrinology*, 17(January).
- Bersanelli, M., 2020, Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors, *Immunotherapy*, 12(5), pp. 269–273.
- Borges, L., 2020, COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps, 4, pp. 194–201.
- Budiarti, R., 2018, HIV Infection: Immunopathogenesis and Risk Factor to Fishermen, *Oceana Biomedicina Journal*, 1(1), p. 25.
- Burhan, E., Susanto, A. D., Isbaniah, F., 2020, Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19. Dalam: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>.
- Candrawati, N. W., Cassidy, W. R., 2021, Interpretasi nilai Cycle Threshold (CT) Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) SARS-CoV-2 pada pasien hamil dengan uji antibodi SARS-CoV-2 positif dan COVID-19 asimtomatik, 12(3), pp. 822–827.
- Chen, W., Xiao, Q., Fang, Z., Lv, X., Yao, X., Deng, M., 2021, Correlation Analysis between the Viral Load and the Progression of COVID-19.

- Dariya, B., Purnachandra, G., 2020, Understanding Novel COVID-19: Its Impact On Organ Failure And Risk Assessment For Diabetic And Cancer Patients.
- Elviani, Rosyada., Anwar, Chairil., Sitorus, Rico Januar, 2021, Gambaran Usia pada Kejadian COVID-19, *JMJ*, Volume 9, Nomor 2 Hal: 204-209
- Fang, L., Karakiulakis, G. and Roth, M. (2020) ‘Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), p. e21.
- Gandryani, F., Hadi, F., 2021, Aspek Hukum Pelaksanaan Vaksinasi Covid-19 Di Indonesia, *Prosiding SENAPENMAS*, p. 1263.
- Gawade, P.L., LI, S., Henry, D., Smith, N., Belani, R., Kelsh, M.A., Bradbury, B. D., 2020, Patterns Of Granulocyte Colony–Stimulating Factor Prophylaxis In Patients With Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy, *Supportive Care In Cancer*, 28(9), Pp. 4413–4424.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., 2020, Articles Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus In Wuhan China, pp. 497–506.
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X., Xu, W., Liu, S., 2020, Structural And Functional Properties Of SARS-Cov-2 Spike Protein: Potential Antivirus Drug Development For COVID-19, *Acta Pharmacologica Sinica*.
- Ikawaty, R., 2020, Dinamika Interaksi Reseptor ACE2 dan SARS-CoV-2 Terhadap Manifestasi Klinis COVID-19, *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1(2), pp. 70–76.
- Jhuang, Y. H., Kao .T.W., Peng, Chun-Tao., Chen, Wei-Liang., Li, Yen-Wei., Chang Pi-Kai., Wu Li-Wei, 2019, Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor for incident hypertension: a 9-year cohort study in Taiwan’, *Hypertension Research*, 42(8), pp. 1209–1214.
- Joost, W., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., Prescott, H. C., 2020, Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review, pp 816.
- Junaedi, D., Salistia, F., 2020, Dampak Pandemi COVID-19 Terhadap Pertumbuhan Ekonomi Negara-Negara Terdampak, *Simposium Nasional Keuangan Negara*, pp. 995–1115.
- 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.
- Kemenkes, 2020, Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disese (Covid-19), pp. 1–214.
- Kong, M., Zhang, H., Cao, X., Mao, X., Lu, Z., 2020, Higher level of Neutrophil-to-Lymphocyte Is Associated With Severe COVID-19, *Epidemiology and*

Infection, pp. 0–5.

- Kordzadeh, E. K., Khalili, H., Karimzadeh, I., 2020, Pathogenesis, Clinical Manifestations And Complications Of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Future Microbiology*, 15(13), Pp. 1287–1305.
- Kowsar, S., Hamidreza, S., Milad, S., 2020, A Review On Novel Coronavirus (Covid-19): Symptoms, Transmission And Diagnosis Tests, *Research In Infectious Diseases And Tropical Medicine*, 2(1), Pp. 1–8.
- Kurniati, I., Tjiptaningrum, A., Hidayat., 2020, Correlation Between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cycling Threshold Value of RT PCR in Patients Confirmed COVID-19 in Lampung. *ICAMS*, hal 28.
- Lagunas, R. 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.
- LaRosa, D. F., Orange, J. S., 2008, Lymphocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, pp. 364–369. Volume 121, No 2.
- Li, X., Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S., 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.
- Liu, L., Liu, Y., Yan, X., Zhou, C., Xiong, X., 2020, The role of granulocyte colony-stimulating factor in breast cancer development: A review, *Molecular Medicine Reports*, 21(5), pp. 2019–2029.
- Long, J.Y., Yang, W., Qiu, Z., Ming, H., Zhang, Y., Zhang, A.N., Yan, L., Yuan., Xia, Z., 2020, The Pathogenesis and Treatment of COVID-19: A System Review.
- Magleby, R., Westblade, L.F., Trzebucki, A., Simon, M.S., Rajan, M., Park, J., Goyal, P., Safford, M.M., Stlin, M.J., 2021, Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019, pp. 4197–4205.
- Man, M. A., Rajnoveanu, R.M., Stefania, N., Id, M., Bondor, C.I., Chis, A.F., Lesan, A., Puiu, R., Lucaciu, R., Dantes, E., Gergely, B., Fira, O., 2021, With High-Resolution Computer Tomography Severity Score In COVID-19 Patients', pp. 1–12.
- Mashaly, Mervat., El-Emshanty, Wafaa., Saady, Niveen., El-Deeb, Douaa (2022) 'Evaluation of Rapid SARS-CoV-2 Antigen Detection as a Single Diagnostic Test and When Combined with C-Reactive Protein Level or Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Suspected COVID-19 Subjects', *Journal of Laboratory Physicians*, pp. 412–419.

- Masri, M., Maretha, D.E., Rusny., 2020, Everything About Corona.
- Matos, R. I. and Chung, K. K., 2021, DoD Covid-19 Practice Management Guide, pp. 4–146.
- Minggu, R. B., Rumbajan, J.M., Turalaki,G.L.A., 2021, Struktur Genom Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), 13(28), pp. 233–240.
- Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Parsamanesh, N., Esmailzaadeh, A., 2021, COVID-19 : Virology , Biology And Novel Laboratory Diagnosis, pp. 1–11.
- Ontario, P. H., 2020, An Overview of Cycle Threshold Values and their Role in SARS-CoV-2 Real-Time PCR Test Interpretation, pp. 1–14.
- Pangestu, N., 2020, Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 7, pp. 304–319.
- Pariang, N.F., Wijaya, E., Sarnianto, P.,Ikawati, Z., Lestari, K., Andrajati, R., Puspitasari, I., Noviani, L., 2020, Panduan Praktis Untuk Apoteker Menghadapi Pandemi Covid-19 Edisi Ke-2.
- Pertiwi, Danis., Andina Putri A., Rahayu. (2022) ‘Hubungan Antara Neutrophil Lymphocyte Ratio dan Absolute Lymphocyte Count 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),*Medica Arteriana. Jurnal Unimus*, 4(1), pp. 32–38.
- Pertiwi, Danis., Maritsatun Nisa., Andina Putri Aulia., Rahayu., 2023, Hematological and Biomchemical Parameters at Admission as Predictors for Mortality in Patient with Moderate to Severe COVID-19, *Ethiop J Health Sci*, 2023;33(1):13.
- Pimentel, G. D., Dela, M. C. M. and Laviano, A., 2020, High Neutrophil To Lymphocyte Ratio As A Prognostic Marker In COVID- 19 Patients, (January).
- Public Health England, 2020, Understanding cycle Threshold (Ct) In SARS-Cov-2 RT-PCR. *A Guide For Health Protection Teams*, pp. 1–12.
- Pusparini, 2020, Tes Serologi dan Polimerase Chain Reaction (PCR) untuk Deteksi SARS-CoV-2/COVID-19, 3(2), pp. 46–48.
- Putri, Putra dan Mariko (2021) ‘Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera Barat’, *Majalah Kedokteran Andalas Vol. 44, No. 2, Juli 2021 Hal. 104-111*, 44(2), pp. 104–111.
- Rabaan, A. A., Tirupathi,R., Sule, A. A., Aldali, J., Mutair, A. A., Alhumaid, S., Muzahed., Gupta, N., Koritala, T., Adhikari, R., Bilal, M., Dhawan, M., Tiwari, R., Mitra, S., Emran, T. B., Dhama, K., 2021, Viral dynamics and Real-Time Rt-Pcr Ct Values Correlation with Disease Severity In Covid-

19, *Diagnostics*, 11(6).

- Rahayu., Winarto., Nasihun T, 2022, Interleukin-6 and C-reactive protein on admission as predictor of mortality in severe COVID-19 patient: a retrospective cohort study, *Open Access Maced J Med Sci.* 2022 Jan 05; 10(B):227-231.
- Ratnasari, Titis Dewi., Suherningtyas, Afianita Ika. (2022) 'Identifikasi Kerentanan Masyarakat Usia Produktif Terhadap Penyebaran Virus Covid-19 Di Kecamatan Mlati, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta', 20(2), pp. 85–95.
- Rosales, C., 2018, Neutrophil : A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types, pp. 1–17.
- Rosary, R., Sjakti, H. A., 2016, Penggunaan Granulocyte Colony-Stimulating Factor pada Pasien Tumor Padat yang Mengalami Neutropenia, *Sari Pediatri*, 11(6), p. 428.
- Schoeman, D., Fielding, B. C., 2019, Coronavirus Envelope Protein : Current Knowledge, pp. 1–22.
- Scola, B. L., Bideau, M. L., Andreani, J., Hoang, V, T., Grimaldier, C., 2020 Viral RNA Load as Determined By Cell Culture as A Management Tool For Discharge Of SARS-Cov-2 Patients From Infectious Disease Wards, pp. 1059–1061.
- Selanno, Y., Widaningsih, Y., Esa, T., 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), pp. 184–189.
- Setio, F., Muhadi, Darwati., Nurulita Asvin., Arif, Mansyur., Djaharuddin, Irawaty., Seweng, Arifin, (2022), Hematology profile analysis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients, *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 0(0).
- Shahid, M. F., Malik,A., Siddiqi, F, A., Fazal, I., Hammad, M., Saeed, A., Abbas, N., 2022, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Early Diagnostic Tools for Corona Virus Disease 2019, *Cureus*, 14(3).
- Shahri, Karimi., M., Niazkar, H. R. and Rad, F. (2021) 'COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces', *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(2), pp. 160–168.
- Shah, Sweta.,Singhal, Tanu., Davar, Namita., Thakkar, Pooja.,2021, No correlation between Ct values and severity of disease or mortality in patients with COVID 19 disease, *Indian Journal of Medical Microbiology*, 39(1), pp. 116–117. doi: 10.1016/j.ijmmb.2020.10.021.

- Sherwood, L., 2012, *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem* (N. Yesdelita (ed.), 6. edn, EGC.
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piantentini, M., Ippolito, G., Melino, G., 2020, COVID-19 Infection: The Perspectives On Immune Responses, *Cell Death And Differentiation*, 27(5), pp. 1451–1454.
- Siaga Corona, 2022, Dalam: <https://siagacorona.semarangkota.go.id/halaman/covid19pertahun/2022>.
- Simadibrata, D. M., Calvin, J., Wijaya, A. D., Ibrahim, N. A. A., 2021, Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio On Admission To Predict The Severity And Mortality Of COVID-19 Patients: A Meta-Analysis, *American Journal of Emergency Medicine*, pp. 60–69.
- Soeroto, A. Y., Antartika, R., Asriputri, Nauli N., Suryadinata., Andriyoko, 2022, Real-time RT-PCR Ct value is not associated with COVID-19 disease severity: an observational study in tertiary COVID-19 referral hospital of West Java, Indonesia, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(13), pp. 4893–4901.
- 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.
- Sukmana, M. F. A. Y., 2020, The Pathogenesis Characteristics and Symptom of Covid-19 in the Context of Establishing a Nursing Diagnosis, 3(1), pp. 21–28.
- Suksmonohadi, M., Indira, D., 2020, Kebijakan Penanganan Pandemi Covid-19, Perkembangan Ekonomi Keuangan dan Kerja Sama Internasional, Edisi II, pp. 89–112.
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C.W., Santoso, W, D., Yulianti, M., Sinto,R., Singh, G., Nainggolan, L., Newlan, E. J., Khie, L., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, O. M., Yuniastuti, E., 2020, Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), pp. 45–67.
- Syahrini, H., Fadjari, T. H. and Dalimoenthe, N. Z. (2022) ‘Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Lymphocyte-Monocyte Ratio (LMR) as Covid-19 Screening Parameters’, *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*, 4(1), pp. 10–23.
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M., 2020, Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology Letters*, pp. 19–21.
- Theyab, A., Algahtani, M., Alsharif, K. F., Hawsawj, Y. M., Alghamdi, A. A.,

- Alghamdi, A., & Akinwale, J., 2021, New Insight Into The Mechanism Of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) That Induces The Mobilization Of Neutrophils, *Hematology (United Kingdom)*, 26(1), pp. 628–636.
- Tonglolangi, O. S., Pratiningrum, M., Yadi, Y., (2021) ‘Hubungan Nilai Ct Pada Pemeriksaan Real-Time Rt-Pcr Sars-Cov-2 Dengan Gejala Klinis’, *Jurnal Kedokteran Mulawarman*, 8(3), p. 89.
- Tso, C. F., Garikipati, AA., Green-saxena, A., Mao, Q., Das, R., 2021, Correlation of Population SARS-CoV-2 Cycle Threshold Values to Local Disease Dynamics, 7.
- Vafadar, E., Teimouri, A., Rezae, R., Morovatdar, N., Foroughian, M., 2020, Increased Age, Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio (NLR) and White Blood Cells Count are Associated with Higher COVID-19 Mortality, 11–14.
- Verity, R., C'Okel, Lucy., Dorigatti, Ilaria., Winskill, Peter., Whittaker, Charles., Imai Natsuko., Dannenburg, Gina Cuomo., Hayley Thompson., Walker, Patrick GT., Fu, Han., Dighe, Amy, (2020), Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis, *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), pp. 669–677.
- Wagner, Jason., DuPont, Andrew., Larson, Scott., Cash, Brooks., Farooq, Ahmad, 2020, Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review, *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), pp. 761–765. doi: 10.1111/ijlh.13288.
- WHO, 2020, Laboratory Testing For 2019 Novel Coronavirus (2019-Ncov) In Suspected Human Cases *Interim Guidance*.
- Wibisana, K. I., Subekti, I., Antono, D., 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), 184–188.
- Xia, X.Y., Wu, Jing., Liu, He-lei., Xia, Hong., Huang, Wen-xiang ,2020, Epidemiological and initial clinical characteristics of patient with family aggregation of COVID-19,(January).
- Yang, A., Liu, J. P., Tao, W. Q., Li, H. M., 2020, The Diagnostic And Predictive Role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients. *International Immunopharmacology*, 84. 84(February), p. 106504
- Yuliana, Y., 2020, Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah Tinjauan Literatur, *Wellness And Healthy Magazine*, 2(1), Pp. 187–192.
- Zu, Y. Z., Jiang, M. D., Xu, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J., 2020, Coronavirus disease 2019 (Covid-19): A pediatric perspective’, *Journal of the Nepal Medical Association*, 58(227), pp. 525–532.