

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DENGAN
SEVERITY PENDERITA COVID-19 DI RSI SULTAN AGUNG
SEMARANG**

Study Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Eva Nur Hidayah

30101900075

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

Skripsi

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DENGAN *SEVERITY*
PENDERITA COVID-19 DI RSI SULTAN AGUNG SEMARANG**

**Studi Observasional Rekam Medis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan
Agung Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Eva Nur Hidayah
30101900075

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

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr.dr. Susilorini, Sp.PA., M.Si.Med

Penguji 1



dr. Nur Anna Chalimah Sa'dyah Sp.PD-KEMD

Pembimbing II



Dr. Endang Lestari, SS., M.Pd.Ked.

Penguji 2



dr. Nika Bellarinasari Sp.M., M.Sc

Semarang, April 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung Semarang

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Eva Nur Hidayah

Nim : 30101900075

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

“HUBUNGAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DENGAN *SEVERITY* PENDERITA COVID-19 DI RSI SULTAN AGUNG SEMARANG” adalah benar karya ilmiah ini hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil seluruh atau sebagian karya tulis orang lain tanpa mencantumkan penulisnya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 12 April 2023



(Eva Nur Hidayah)

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Dengan memanjatkan puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Skripsi yang berjudul “Hubungan *Neutrophil-lymphocyte Ratio* (NLR) dengan *Severity* Penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang” disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar sarjana kedokteran di fakultas kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesaikannya penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari dukungan dan bimbingan berbagai ahli. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr.dr.Susilorini,Sp.PA.,M.Si.Med dan Endang Lestari, SS.,M.Pd.M,Pd.Ked.,Ph.D selaku Dosen Pembimbing yang telah sabar dan penuh kesanggupan membimbing, memberikan saran dan dorongan sehingga penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan.
3. dr. Nur Anna Chalimah Sa'dyah Sp.PD-KEMD dan dr. Nika Bellarinatasari Sp.M.Sc selaku Dosen Penguji yang telah bersedia memberikan waktunya dalam menguji dan memberikan kritik dan saran Karya Tulis Ilmiah saya ini.

4. Orang tua saya yang sangat saya sayangi yang telah memberikan kasih sayang, semangat, doa, dukungan moral dan material yang tak terhingga sehingga skripsi saya terselesaikan.
5. Keluarga besar saya kakek, nenek, bibi, paman, dan saudara kandung saya Emita Maulia Pranita dan Latifatusholihah yang saya sayangi yang telah memberikan saya doa dan semangat.
6. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan tim Rekam Medis yang telah membantu serta mendukung dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Sahabat-sahabat saya yang berada di rumah Ani Kusuma Ningsih dan Aini Ma'rufah, Bulan Bintang, mba Ummah, mba Lutfah, dek Bintang, Kurniawan Fajar Wibowo dan sahabat yang berada dipondok yang mohon maaf tidak bisa saya sebutkan satu-persatu yang telah mendukung saya.

Saya sebagai penulis Karya Tulis Ilmiah ini menyadari bahwa masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dan perbaikan.

Akhir kata saya sebagai penulis berharap semoga Karya tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat baik bagi masyarakat, civitas academica FK UNISSULA dan menjadi salah satu sumbangan dunia ilmiah dan dalam bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. WbSemarang,

Penulis

(Eva Nur Hidayah)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
SINGKATAN	xi
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
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	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. <i>Severity</i> (Derajat Keparahan) Penderita COVID-19	6
2.1.1. Karakteristik <i>Severity</i> Penderita COVID-19	6
2.1.2. Etiologi COVID-19	6
2.1.3. Patofisiologi	9
2.1.4. Faktor Resiko yang dapat Mempengaruhi <i>Severity</i> Penderita COVID-19.....	12
2.1.5. Manifestasi Klinis Penderita COVID-19	15
2.1.6. Uji Tes Laboratorium Penderita COVID-19	18
2.1.7. Tata laksana pada Pasien Penderita COVID-19.....	22
2.2. <i>Neutrophil-lymphocyte Ratio</i> (NLR)	23

2.2.1.	Definisi <i>Neutrophil-lymphocyte Ratio</i> (NLR).....	23
2.2.2.	Definisi Neutrofil	25
2.2.3.	Definisi Limfosit	25
2.2.4.	Keuntungan Menggunakan kadar NLR	26
2.2.5.	Faktor Yang Mempengaruhi Neutrofil dan Limfosit.....	27
2.2.6.	Respon Imun Penderita COVID-19 Berat	30
2.2.7.	Respon Imun Penderita COVID-19 Ringan.....	32
2.3.	Hubungan kadar Neutrofil Dengan <i>Severity</i> Penderita COVID-19	32
2.3.1.	Penggunaan kadar NLR terhadap <i>Severity</i> Penderita COVID-19.....	32
2.3.2.	Peningkatan kadar NLR pada <i>Severity</i> Penderita COVID-19.....	33
2.4.	Kerangka Teori	34
2.5.	Kerangka Konsep.....	35
2.6.	Hipotesis	35
BAB III METODE PENELITIAN.....		36
3.1.	Jenis dan Rancangan Penelitian	36
3.1.1.	Jenis penelitian dan rancangan penelitian	36
3.1.2.	Variabel dan Definisi Oprasional.....	36
3.1.3.	Variabel Penelitian	36
3.2.	Definisi Operasional	36
3.2.1.	Kadar <i>Neutrophil- Limfocite Rasio</i> (NLR).....	36
3.2.2.	<i>Severity</i> Penderita COVID-19.....	37
3.3.	Populasi dan Sampel.....	38
3.3.1.	Populasi	38
3.3.2.	Sampel.....	38
3.3.2.1.	Inklusi.....	38
3.3.2.2.	Eksklusi	39
3.3.3.	Besar Sampel dan Teknik sampling	39
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	39
3.4.1.	Instrumen	39
3.4.2.	Bahan penelitian.....	40
3.5.	Cara Penelitian	40

3.5.1. Perencanaan.....	40
3.5.2. Perijinan	40
3.5.3. Pelaksanaan Penelitian.....	40
3.6. Tempat dan Waktu.....	42
3.6.1. Tempat	42
3.6.2. Waktu.....	42
3.7. Analisis Hasil.....	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1. Hasil Penelitian	43
4.2. Pembahasan.....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
5.1. Kesimpulan.....	48
5.2. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN.....	52



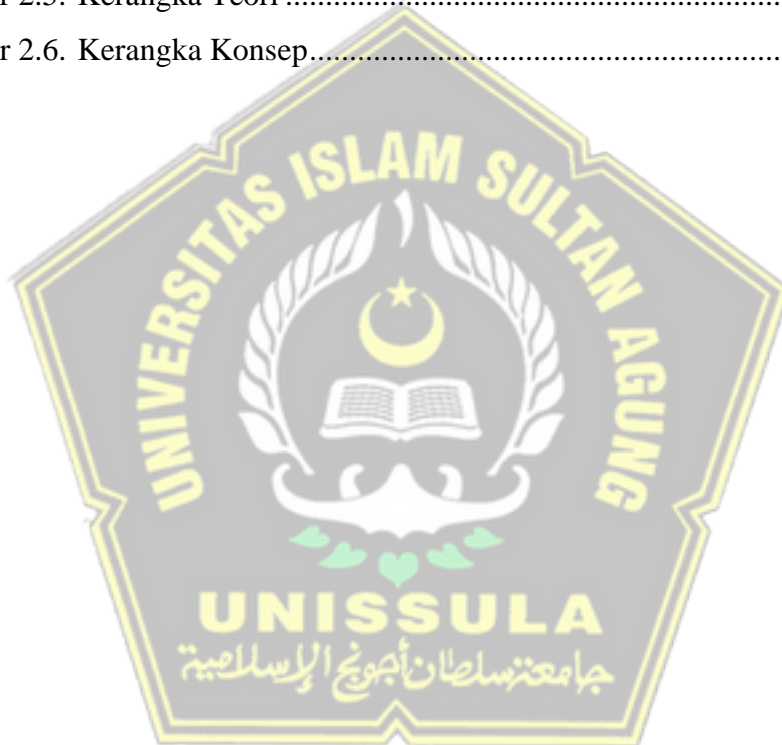
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung.....	44
Tabel 4.2. Hasil <i>Chi-Square</i> Hubungan Rasio NLR dengan <i>Severity</i> Penderita COVID-1.....	45



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Bagan proses perjalanan penyakit penderita COVID-19.....	9
Gambar 2.2. Proses munculnya sitokin sehingga menyebabkan ARDS pada penderita COVID-19.....	10
Gambar 2.3. Proses terjadinya gangguan sirkulasi penderita COVID-19	11
Gambar 2.4. Perbedaan alveolus diparu yang normal tanpa adanya neutrofil dengan jejas paru akut.....	29
Gambar 2.5. Kerangka Teori	34
Gambar 2.6. Kerangka Konsep.....	35



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Deskriptif.....	52
Lampiran 2. Hasil Uji <i>Chi Square</i>	53
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian	54
Lampiran 4. Ethical Clearance	55
Lampiran 5. Surat Ijin Melaksanakan Penelitian	56
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian Menggunakan Data Rekam Medis	58
Lampiran 7. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	59



SINGKATAN

Ab	: <i>Antibody</i>
ACE 2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ALT	: <i>Alanine Transaminase</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARB	: <i>Angiotensine receptor blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AST	: <i>Aspartat Aminotransferase</i>
BCRSS	: <i>Brescia Covid Respiratory Severity Scale</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4+</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8+</i>
CKMB	: <i>Creatininkinase Myocardial Band Isoenzyme</i>
CLQ	: <i>Klorokuin Fosfat</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease-19</i>
CRP	: <i>Creactive Protein</i>
DAD	: <i>Diffuse Alveolar Damage</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor</i>
HCQ	: <i>Hidroksiklorokuin</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1beta</i>
IP10	: <i>Induce Protein 10</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LPV	: <i>Lopinavir</i>
MAS	: <i>Macrophage syndrome</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MDW	: <i>Monocyte Volume Distribution Width</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MHC1	: <i>Major Hystocompatibility Complex 1</i>
MHC2	: <i>Major Hystocompatibility Complex 2</i>
MIP1A	: <i>Macrophage Inflammatory Protein 1A</i>
NHC	: <i>National Health Commission</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NLR	: <i>Neutrophil-Lymfocyte Ratio</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PAMPs	: <i>Phatogen-Associated Molecular Patterns</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
RBV	: <i>Ribavirin</i>
RDV	: <i>Remdesivir</i>
RNA	: <i>Asam ribonukleat</i>

ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SHLH	: <i>Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</i>
SPO ₂	: <i>Saturasi Oksigen Darah</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TLR 3	: <i>Toll-like Receptor 3</i>
TLR 7	: <i>Toll-like Receptor 7</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



INTISARI

Pasien dengan tingkat keparahan (*severity*) yang parah dapat mengalami kematian yang cepat jika tidak ditangani dengan segera dan efektif. Tingkat keparahan pasien COVID-19 dapat ditentukan dengan menggunakan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR), alat skrining yang cukup cepat dan terjangkau. Penelitian ini bertujuan guna memastikan hubungan antara tingkat keparahan pasien COVID-19 dan tingkat NLR..

Jenis penelitian yang digunakan yaitu observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, teknik pengambilan *total sampling* data 136 sampel yang hanya dapat diambil hanya 87 data pasien. Instrumen yang digunakan yaitu data Rekam Medis pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan analisis data menggunakan *Chi Square*.

Hasil penelitian pada 87 pasien COVID-19 kelompok usia 18-30 tahun berjumlah 38 pasien 43,7%. Jumlah laki-laki 52 pasien (59,8%), lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 35 pasien (40,2%). Pasien memiliki rasio nilai NLR >3.13 sebanyak 45 pasien (51.7%) sedangkan rasio nilai NLR <3.13 sebanyak 42 pasien (48.3%). *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) tinggi berjumlah 10 (90.9%), kemudian derajat sedang 28 (75.7%) dan derajat ringan 7 (17.9%). Selanjutnya dilaksanakan uji analisis *Chi Square* dengan hasil *p-value* sebesar 0.0001 menandakan berhubungan antara nilai NLR dengan tingkat *severity* pasien COVID-19 dikarenakan hasil *p-value* <0.005

Kesimpulan penelitian yang didapatkan yaitu terdapat Hubungan *Neutrophil-lymphocyte Ratio* (NLR) dengan *Severity* Penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci: *Coronavirus Disease (COVID-19), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Severity.*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tingkat keparahan (*severity*) sindrom COVID-19 (*coronavirus Disease 19*) dapat ditentukan lebih awal dan cepat, untuk dapat menentukan penanganan penderita COVID-19 yang tepat. Penderita dengan tingkat keparahan (*severity*) berat agar mendapatkan penanganan yang cepat serta tepat dikarenakan kondisi *severity* yang berat dapat mempercepat kematian. Sebelumnya penderita COVID-19 menggunakan PCR dengan waktu cukup lama serta belum dapat menentukan *severity* penderita. Pemeriksaan awal di IGD untuk menentukan tingkat keparahan penderita yang memerlukan terapi segera, maka membutuhkan pemeriksaan yang mudah dalam menggolongkan *severity* penderita COVID-19 yang secara cepat. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai metode sederhana dengan melihat parameter darah perifer neutrofil dan limfosit untuk menghitung rasio neutrofil limfosit sebagai indikasi adanya inflamasi yang luas. NLR pemeriksaan relatif cepat dan murah untuk mendeteksi *severity* (tingkat keparahan) penderita COVID-19 yang membantu penanganan penderita dengan cepat dan tepat melalui skrining keparahan penderita.

Sindrom COVID-19 secara global di dunia dapat merenggut korban jiwa dalam waktu rata-rata 7 sampai 14 hari. Pada tanggal 20 september 2020 Indonesia mengalami kasus positif sebanyak 240.687 dan kasus kematian berjumlah 9.448 dalam keadaan menyerang kalangan lansia,

dewasa, remaja dan anak-anak (Mirnawati *et al.*, 2020). *Coronavirus Disease* (COVID-19) merupakan penyakit baru akibat adanya virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menyebar luas dengan cara ditularkan dari manusia ke manusia melalui cairan tubuh penderita pertama kali terjadi di Negara China dan diikuti negara-negara lain terpapar virus tersebut (Susilo *et al.*, 2020). Tanggal 7 Januari 2020 ditemukan virus baru SARS CoV-2 yang disebut dengan penyakit *Coronavirus Disease* (COVID-19), akan tetapi memiliki gejala umum yang tidak spesifik seperti demam, batuk tidak berdahak, lemah, lesu dan sebagainya (Khaerunnisa *et al.*, 2022). Melihat dari epidemiologi penularan yang sangat cepat dan *severity* yang bervariasi seperti ringan, sedang, berat dan bahkan dapat begitu cepat menyebabkan kematian sehingga perlu skrining menentukan tingkat keparahan penderita COVID-19 agar dapat ditangani dengan tepat.

Infeksi COVID-19 yang berat dapat menimbulkan nekrosis jaringan yang luas terutama di organ paru-paru yang memicu keluarnya neutrofil lebih banyak didalam darah perifer. Rasio neutrofil limfosit akan menggambarkan kondisi inflamasi dan kerusakan jaringan karena terjadi nekrosis didalam jaringan. Penelitian oleh Liu *et al*, 2020 mengungkapkan pasien terkonfirmasi COVID-19 memiliki *Neutrophil-lymphocyte Ratio* (NLR) (hasil pembagian nilai neutrofil dengan limfosit) $> 3,13$, yang dikategorikan memiliki resiko berat sehingga memerlukan perawatan intensif dengan peralatan pernafasan invasif. Pasien yang memiliki NLR $<$

3,13 dikategorikan memiliki resiko yang ringan dan hanya dilakukan isolasi dengan pemantauan kondisi klinis serta perawatan suportif .(Amanda, 2020). Penanganan pasien yang efisien dapat menurunkan terjadinya overload pasein di rumah sakit serta dapat ditangani dengan tepat. Penderita dengan NLR yang lebih rendah termasuk penderita ringan dapat dilakukan isolasi dan pemantauan oleh tenaga Kesehatan. Penderita memiliki NLR lebih tinggi dapat dilakukan perawatan yang intensif dan dibantu dengan alat bantu pernapasan.

Penelitian ini dilakukan RSI Sultan Agung Semarang yang telah menjadi salah satu rumah sakit islam di Semarang yang mampu merawat penderita COVID-19 serta memiliki fasilitas yang disediakan untuk menangani penderita COVID-19. Dilihat dari prevalensi pasien positif COVID-19 terbanyak di Indonesia berada di Provinsi Jawa Tengah khususnya pada daerah Semarang tercatat pada tanggal 1 Januari 2022 ada 102 ribu kasus penderita COVID-19 dan sejumlah 262 dinyatakan meninggal dunia. Maka penelitian ini mengambil salah satu data rekam medis di rumah sakit di Jawa Tengah Semarang yaitu RSI Sultan Agung Semarang untuk dilakukan penelitian tentang hubungan jumlah *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap tingkat keparahan (*severity*) padapenderita COVID-19 yang tertera didalam rekam medis penderita. Dan sebelumnya belum terdapat penelitian di RSI Sultan Agung Semarang terkait hubungan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap tingkat keparahan (*severity*) penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang. Maka, perlu dilakukan penelitian hubungan

jumlah NLR terhadap *severity* penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung periode tahun 2020 - 2021.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar NLR dengan *severity* pasien rawat inap penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung periode tahun 2020 - 2021.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar NLR terhadap *severity* pasien rawat inap penderita COVID-19 RSI Sultan Agung pada masa pandemi COVID-19 periode tahun 2020 - 2021.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui kadar NLR pada pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung periode tahun 2020 - 2021.

1.3.2.2. Mengetahui *severity* penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung periode tahun 2020 – 2021.

1.3.2.3. Mengetahui hubungan NLR dengan *severity* penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Untuk menjadi dasar teori penggunaan kadar NLR sebagai faktor *severity* penderita COVID-19.

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Menjadi gambaran prediksi penggunaan kadar NLR pada *Severity* terhadap penderita COVID-19.

1.4.2.2. Menjadi landasan teori bagi penelitian selanjutnya mengenai pemeriksaan kadar NLR terhadap *severity* penderita COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Severity* (Derajat Keparahan) Penderita COVID-19

2.1.1. Karakteristik *Severity* Penderita COVID-19

Tingkat keparahan (*severity*) penderita COVID-19 merupakan gambaran tingkat keparahan pasien dari berbagai aspek yang bisa dilihat secara umum. Karakteristik penderita COVID-19 secara fisik berdasarkan keluhan yang muncul pada penderita yaitu demam, batuk dengan/tanpa dahak, malaise, anoreksia, myalgia, tenggorokan nyeri, sulit bernapas (sesak napas), hidung tersumbat, diare, sakit kepala, mual, dan muntah. Karakteristik penderita berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium seperti leukosit, limfosit absolut, platelet, *Alanine Transaminase* (ALT), *Aspartat Aminotransferase* (AST), kreatinin serum, bilirubin total, Laju Endap Darah (LED), *C-Reactive Protein* (CRP), *Procalcitonin* (PCT), laktat, IL-6, *Lactate Dehydrogenase* (LDH), dan D-dimer.

2.1.2. Etiologi COVID-19

Coronavirus yaitu golongan patogen mengakibatkan penyakit di hewan mamalia hingga pada manusia yang mengonsumsinya. Pada manusia gejala klinis *coronavirus* yang menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan misalnya flu, batuk, sesak napas dan lain sebagainya (Anwar *et al.*, 2020). Pada manusia umumnya penyakit

akibatkan infeksi *coronavirus* itu bersifat ringan, penderita infeksi akibat *coronavirus* dapat mengakibatkan sindrom yaitu *severe acute respiratory syndrome* (SARS), *middle east respiratory syndrome* (MERS) sebagai sindrom COVID-19 oleh virus SARS CoV-2 sekarang bermutasi mengakibatkan kematian pada manusia.

Penularan Virus corona dengan cara zoonosis dari hewan yang menular ke manusia (Wasito *et al*, 2020). Namun belum pasti proses penularan zoonosis terjadi pada COVID-19 karena terdapat kemungkinan data filogenetik COVID-19 (Wasito *et al*, 2020). Pada perkembangan selanjutnya bahwa penularan ditunjukkan dengan (*human to human*) antar manusia dengan prediksi penularan melalui droplet serta kontak dengan virus yang keluar melalui droplet tersebut. Hal tersebut dilihat dari kejadian pada petugas Kesehatan yang saling tertular saat melakukan perawatan pasien terkonfirmasi COVID-19, dan terdapat bukti lainnya di Indonesia (Anwar *et al*, 2020). Macam-macam cara COVID-19 bisa menular akibat adanya virus SARS-CoV-2 dibagi menjadi 3 bagian :

2.1.2.1. Droplet

Droplet adalah partikel kecil berisi air dan berdiameter $\geq 5\mu\text{m}$ yang dapat menularkan melalui kontak dekat dengan jarak 1 meter. Droplet tersebut berasal dari seorang yang terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2, maka ketika droplet tersebut terbang dalam jarak 1 meter dapat menularkan virus

tersebut (Anwar *et al*, 2020)..

2.1.2.2. Kontak

Kontak terbagi dua antara lain kontak secara langsung serta tidak langsung, kontak langsung merupakan kontak dengan pasien yang terkonfirmasi terinfeksi SARS-CoV-2 seperti petugas Kesehatan sebagai garda terdepan merawat pasien penderita COVID-19. Kontak tak langsung yaitu menyentuh permukaan yang telah terkena cairan penderita COVID-19 atau tangan yang terkena droplet penderita digunakan untuk mengusap hidung atau mulut (Anwar *et al*, 2020).

2.1.2.3. Aerosol

Aerosol merupakan partikel ukuran $< 5\mu\text{m}$ melalui transmisi udara, aerosol ini dapat dihasilkan oleh intubasi endotrakeal, bronkoskopi, suksion terbuka, ventilasi manual, trakeostomi. Dan tergantung oleh lamanya partikel bertahan pada permukaan yang dipengaruhi dengan kondisi permukaan, suhu, dan kelembapan lingkungan. Virus biasanya dapat bertahan pada permukaan yang tidak dapat menyerap cairan dan benda yang memiliki paruh waktulama untuk menyerap cairan (Anwar *et al*, 2020).

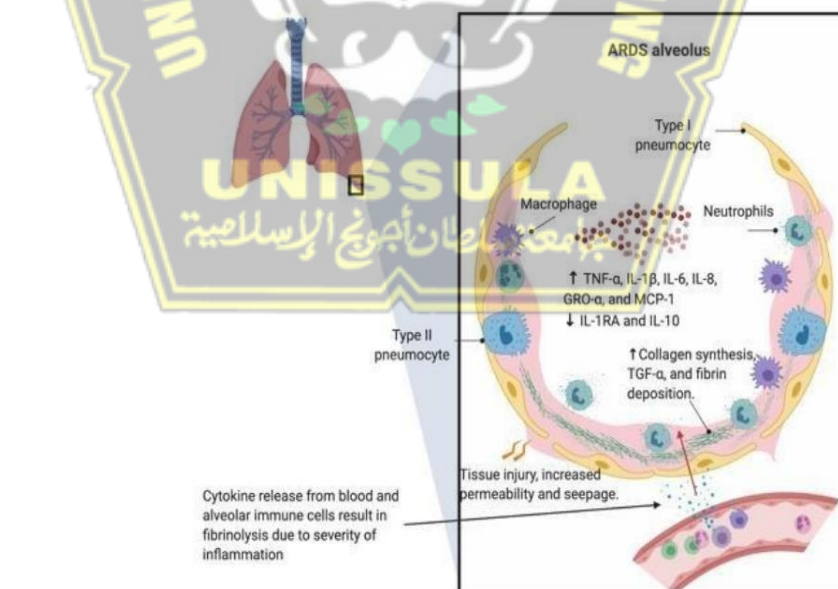
2.1.3. Patofisiologi

Patogenesis SARS CoV-2 akan saling mengikat dengan reseptor di saluran pernapasan serta memasuki sel dengan menggunakan sel yang melapisi alveoli di saluran pernapasan sebagai reseptor pertamanya (Susilo *et al.*, 2020). Patofisiologi pasien yang parah meliputi peningkatan pelepasan neutrofil, fenotipe, dan fungsi paru yang terganggu. Sindrom pernapasan akut, juga dikenal sebagai ARDS (sindrom gangguan pernapasan akut), ditandai dengan adanya migrasi neutrofil yang luas di alveoli yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Ini karena kerusakan pada kapiler paru atau epitel. Neutrofil kemudian berpindah menuju di bagian distal paru yaitu alveoli. *Diffuse Alveolar Damage* (DAD) yaitu akibat kerusakan difus di alveoli (kerusakan alveolar difus) (Permana *et al.*, 2021).



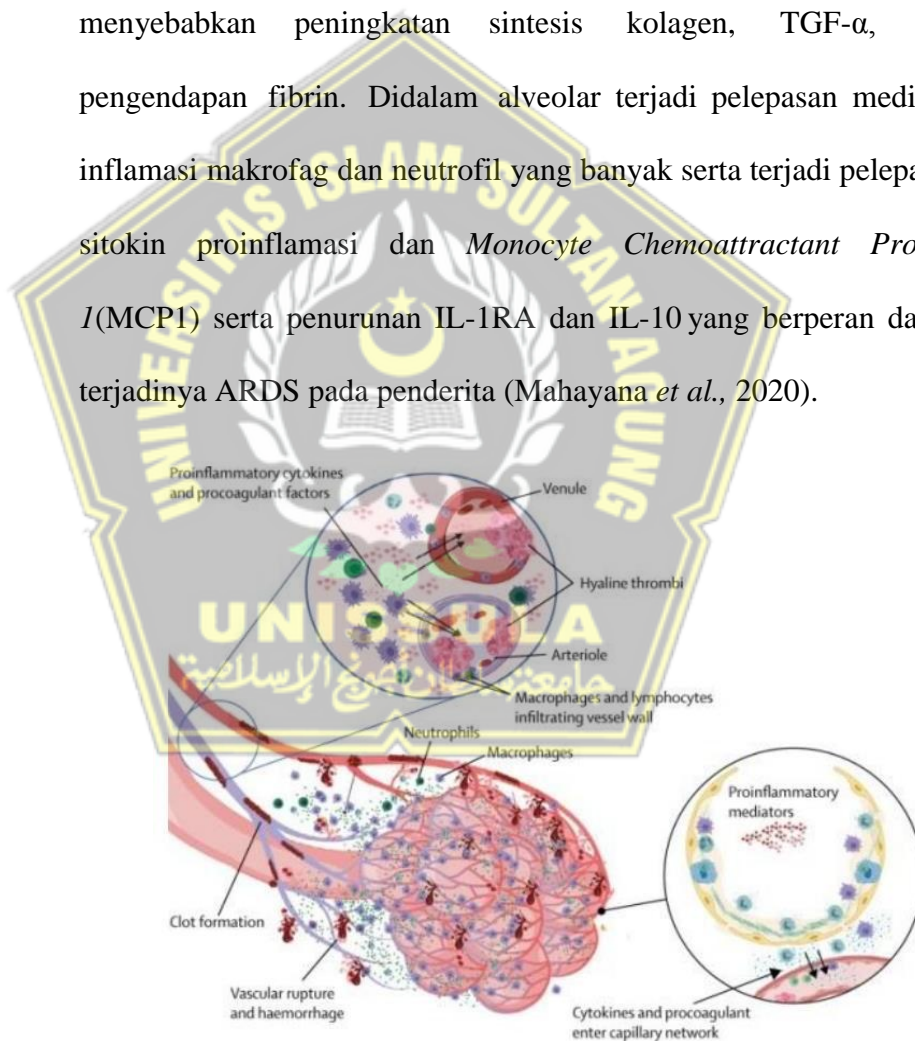
Gambar 2.1. Bagan proses perjalanan penyakit penderita COVID-19
Sumber : (Susilo *et al.*, 2020)

Fase akut ARDS ditandai dengan paru-paru yang menebal, tidak berisi udara, dan kemerahan. *Diffuse Alveolar Damage* (DAD) biasanya merupakan gambaran histologis ARDS. Kapiler tersumbat, sel epitel alveolar mati, ada edema, dan banyak neutrofil di kapiler, menurut data di tingkat mikroskopis. Pada ARDS, membran kapiler alveolar membentuk dua penghalang, salah satunya integritasnya terganggu oleh cedera endotel atau epitel, dan terkadang keduanya. Ketidakseimbangan antara mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi sering menyebabkan cedera ini. Aktivasi endotel dan aktivasi neutrofil kapiler paru dipicu setelah 30 menit gangguan akut, juga dikenal sebagai peningkatan nada IL-8, bahan kimia kemotaktik, aktivator neutrofil kuat oleh makrofag paru, IL-1, dan TNF.



Gambar 2.2. Proses munculnya sitokin sehingga menyebabkan ARDS pada penderita COVID-19
Sumber : (Sukmana *et al.*, 2020)

Keparahan inflamasi penderita COVID-19 dikarenakan keluarnya sitokin-sitokin dari darah dan mediator respon imun dalam alveolar seperti makrofag dan neutrofil yang mengakibatkan terjadinya fibrinolisis. Kemudian terjadi kerusakan jaringan pembuluh darah kapiler, peningkatan tekanan permeabilitas dan terjadi kebocoran kapiler sehingga masuk kedalam alveolar menyebabkan peningkatan sintesis kolagen, TGF- α , dan pengendapan fibrin. Didalam alveolar terjadi pelepasan mediator inflamasi makrofag dan neutrofil yang banyak serta terjadi pelepasan sitokin proinflamasi dan *Monocyte Chemoattractant Protein 1*(MCP1) serta penurunan IL-1RA dan IL-10 yang berperan dalam terjadinya ARDS pada penderita (Mahayana *et al.*, 2020).



Gambar 2.3. Proses terjadinya gangguan sirkulasi penderita COVID-19

Sumber : (Sukmana *et al.*, 2020)

Proses terjadinya gangguan sirkulasi penderita COVID-19 disebabkan oleh keluarnya sitokin proinflamasi dan faktor koagulan yang dapat membentuk trombin hialin didalam arteri maupun vena dan terjadi infiltrasi oleh makrofag dan limfosit. Didukung oleh terjadinya kondisi ARDS yang telah dijelaskan digambar sebelumnya berkaitan dengan terjadinya gangguan sirkulasi pada penderita COVID-19. Pada kondisi ini terjadi sirkulasi yang tidak adekuat sehingga beresiko mengalami hipoksia, kekurangan volume cairan, trombosis jantung, dan trombosis paru (Mahayana *et al.*, 2020).

2.1.4. Faktor Resiko yang dapat Mempengaruhi Severity Penderita COVID-19

Berdasarkan faktor resiko yang dapat memperparah dan memakan banyak korban jiwa pada penderita COVID-19 yaitu banyak pada penderita yang memiliki komorbid, usia yang sudahtua dan bahkan jenis kelamin yang dapat mempengaruhi keparahan penderita dan bahkan kematian. Karakteristik yang dapat memperparah hingga mengakibatkan kematian pada penderita COVID-19 sebagai berikut:

2.1.4.1. Usia

Beberapa jurnal mengatakan bahwa COVID-19 ini berfaktorresiko tinggi pada lanjut usia di usia >60 tahun.

Usia ini berkaitan erat dengan faktor resiko karena

terjadinya proses penurunan dari fungsi anatomi, fisiologi, dan proses pertahanan tubuh (Hidayani *et al.*, 2020).

2.1.4.2. Jenis Kelamin

Pada jenis kelamin ini diduga lebih beresiko laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Menurut Chen (2020) laki-laki lebih beresiko terserang dikaitkan factor genetik kromosom dan hormon, sedangkan pada perempuan dikaitkan dengan kromosom X dan hormon seks seperti progesteron yang memiliki peran didalam proses imun (Hidayani *et al.*, 2020). Laki-laki dengan riwayat merokok memiliki pengaruh terhadap faktor resiko dikarenakan kandungan senyawa rokok yang dapat menyerang organ paru-paru.

2.1.4.3. Komorbid Hipertensi

Penderita dengan komorbid hipertensi dapat beresiko besar terjadinya kematian dibanding dengan penderita yang tidak memiliki komorbid hipertensi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa komorbid hipertensi bisa memperburuk prognosis COVID- 19 yang dipicu oleh terapi farmakologis ACE inhibitor dan ARB sebagai kontraindikasi terapi hipertensi (Hidayani *et al.*, 2020).

2.1.4.4. Komorbid Kardiovaskuler

Penderita dengan komorbid kardiovaskuler akan memiliki resiko lebih tinggi dari penderi tidak memiliki komorbid kardiovaskuler. Hal ini berkaitan dengan terapi yang diterima oleh penderita COVID-19 yaitu ACE2 dan ARB. Terapi ACE2 adalah protein membran fungsi fisiologis proteksi paru-paru yang menjadi pintu masuknya virus SARS-CoV-2 kedalam tubuh penderita yang mana akan menyebabkan toksisitas terhadap organ kardiovaskuler (Hidayani *et al.*, 2020).

2.1.4.5. Komorbid Diabetes Melitus (DM)

Penderita dengan komorbid DM memiliki resiko tinggi dibanding dengan penderita yang tidak memiliki komorbid DM. Penderita COVID-19 dengan DM akan meningkatkan sekresi hormon hiperglikemik seperti catekolamin dan glukokortikoid dengan menghasilkan peningkatan glukosa didalam darah. Penderita COVID-19 dengan DM dapat meningkatkan gagal ginjal sehingga menyebabkan DM tidakdapat terkontrol dan dapat mengakibatkan peradangan sitokin yang dapat mengakibatkan kerusakan multiorgan (Hidayani *et al.*, 2020).

2.1.4.6. Komorbid Penyakit Paru-Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Penderita COVID-19 dengan komorbid PPOK akan beresiko tinggi dan memiliki prognosis buruk daripada tidak PPOK. Hal ini berkaitan dengan pengobatan pasien PPOK yaitu menggunakan ACE dan ARB untuk melindungi paru-paru tetapi dapat memicu masuknya SARS CoV-2, karena virus tersebut berkaitan dengan reseptor ACE di paru sehingga meningkatkan resiko COVID-19 yang semakin parah (Hidayani *et al.*, 2020).

2.1.5. Manifestasi Klinis Penderita COVID-19

Manifestasi klinis yang terjadi pada penderita COVID-19 akan melewati masa inkubasi dalam waktu sekitar 5 hari dan pada sebagian besar akan mengalami gejala dalam 11-14 hari setelah terjadi infeksi di dalam tubuh penderita. Gejala yang terjadi pada penderita COVID-19 ini sebagian terjadi asimtomatik atau tidak terdapat gejala yang jelas, sedangkan ada yang bergejala tidak khas atau terjadi simtomatik dengan gejala seperti demam, batuk, sesak napas, yang paling sering terjadi dan terdapat gejala lain seperti rasa sakit tenggorokan, anosmia, *dysgeusia*, anoreksia, mual, malaise, mialgia, dan diare (Cascela *et al.*, 2020). Klasifikasi gejala dan tanda derajat keparahan (*severity*) penderita COVID-19 menurut *World Health Organization* (WHO) :

2.1.5.1. Tanpa Gejala

Tanpa gejala adalah keadaan teringan tidak terdapat gejala pada penderita (Burhan *et al.*, 2022). Gejala klinis asimtom ini didapatkan nilai Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) tidak mengalami peningkatan (Sintoro *et al.*, 2021).

2.1.5.2. Ringan

Pasien mempunyai gejala seperti demam, batuk, *fatigue*, malaise, mialgia, anoreksia, dan *dyspnea*. Dan gejala lain yang tidak spesifik antara lain sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, anosmia, *ageusia*, yang muncul biasanya sebelum muncul gejala pernapasan. Pada lansia serta *immunocompromised* dapat memiliki gejala atipikal antara lain *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak demam. Status oksigenasi derajat ringan : SpO₂ > 95% udara ruangan (Burhan *et al.*, 2022). Pada pasien dengan gejala ringan ini sebagian mengalami peningkatan NLR dibandingkan dengan pasien asimtom (Sintoro *et al.*, 2021).

2.1.5.3. Sedang

Kondisi derajat keparahan sedang pada remaja atau dewasa yaitu pasien memiliki gejala klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, dan napas cepat), namun tidak

terdapat tanda pneumonia berat dan SpO₂ > 93% udara ruangan. Sedangkan pada anak-anak terdapat tanda yang tidak berat pada klinis pneumonia (batuk atau sulit bernapas disertai napas cepat serta tarikan dinding dada) dan belum muncul tanda pneumonia berat. Napas cepat memiliki kategori sebagai berikut.

2.1.5.3.1. Usia <2 bulan = >60 x/menit

2.1.5.3.2. Usia 2-11 bulan = >50 x/menit

2.1.5.3.3. Usia 1-5 tahun = >40 x/menit

2.1.5.3.4. Usia >5 tahun = >30 x/menit (Burhan *et al.*, 2022).

Pada pasien anak dengan derajat klinis sedang semua mengalami peningkatan NLR > 3,13 (Sintoro *et al.*, 2021).

2.1.5.4. Berat atau Pneumonia Berat

Kondisi ini terjadi pada pasien remaja atau dewasa yang memiliki tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah dengan frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO₂ < 93% udara ruangan (Burhan *et al.*, 2022). Atau pada anak-anak tanda klinis pneumonianya (batuk atau kesulitan bernapas) disertai satu dari tanda dan gejala di bawah ini :

- Sianosis sentral atau SpO₂ < 93%;
- Distres pernapasan berat (napas cepat, *grunting*, tarikan

dindingdada sangat berat);

- Tanda bahaya umum : tidak mampu menyusu atau minum, latergi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat atau tarikan dinding dada atau takipnea :
Usia <2bulan >60 x/menit, Usia 2-11 bulan >50 x/menit,
Usia 1-5 tahun >40 x/menit, Usia >5 tahun >30 x/menit
(Burhan et al., 2022). Terdapat hubungan korelasi sedang hingga berat yang mengindikasikan makna antara derajat klinis (*severity*) dengan NLR, semakin meningkat hasil NLR maka akan semakin berat derajat klinisnya (Sintoro *et al.*, 2021).

2.1.5.5. Kritis

Kondisi kritis ini merupakan kondisi pasien dengan sepsis dan syok sepsis, dan keadaan dengan kebutuhan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor (Burhan *et al.*, 2022).

2.1.6. Uji Tes Laboratorium Penderita COVID-19

2.1.6.1. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan uji antibodi serologi virus untuk mengidentifikasi kekebalan terhadap patogen dan memberi informasi sedang terinfeksi atau telah terinfeksi di masa lalu. Antibodi IgM tidak bisa terdeteksi langsung setelah

pasien terpapar virus, melainkan kekebalan telah muncul biasanya 5 hari setelah terinfeksi bersama dengan gejala muncul (Yanti *et al.*, 2020).

2.1.6.2. *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Dengan mencari RNA virus dalam sampel pasien, tes molekuler yang dikenal sebagai *polymerase chain reaction* (PCR) dapat mengidentifikasi infeksi COVID-19. Virus SARS-CoV-2 dideteksi menggunakan penanda neon setelah prosedur PCR berhasil menangkap dan mengklarifikasi materi genetik untuk mengukur RNA virus yang meniru DNA dan berulang kali disalin dengan siklus suhu pada peralatan PCR (Yanti *et al.*, 2020)

2.1.6.3. Immunoserologi

ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) merupakan radang paru/pneumonia akut yang saat ini disebabkan oleh COVID-19 berhubungan dengan makrofag di alveolar dan memiliki peran untuk pertahanan inflamasi di paru-paru. Selain pertahanan inflamasi juga merespon aktivitas sel B untuk menciptakan *antibody* (Ab) seperti *Immunoglobulin M* (IgM) dan *Immunoglobulin G* (IgG) yang memiliki peran dalam penghambatan spike protein (S) reseptor ACE2 (Mus *et al.*, 2021). Pemeriksaan IgM dan IgG pasien terkonfirmasi SARS CoV- 2 yang sedang dirawat di

rumah sakit menunjukkan IgM dan IgG muncul berurutan bahkan beberapa hari kemudian saat perawatan meningkat dengan cepat hingga 100% (Mus *et al.*, 2021).

2.1.6.4. Hematologi

Salah satu tes diagnostik untuk menentukan tingkat seberapa parah serta prediksi risiko pasien COVID adalah pemeriksaan hematologi. Pada seluruh COVID-19 utamanya pada mereka yang prognosisnya buruk, pemeriksaan hematologi yang diamati dalam bentuk limfopenia, neutrofilia, leukositosis, dan MDW (Monocyte Volume Distribution Width) ditemukan meningkat (Mus *et al.*, 2021). Guan *et al* (2020) melakukan penelitian dengan mengungkapkan pasien COVID-19 saat masuk memiliki limfopenia (83,2%), trombositopenia (36,2%), dan leukopenia (33,7%) (Mus *et al.*, 2021). Kemudian peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit yang dirasiokandijadikan salah satu parameter pemeriksaan COVID-19, padap pasien COVID-19 yang mengalami keparahan dan tidak *survive* mempunyai jumlah NLR lebih tinggi daripada pasienprognosis ringan (Mus *et al.*, 2021). Meningkatnya jumlah neutrophil sebagai tanda frekuensi respon inflamasi, namun sebaliknya jika limfosit menurun merupakan tanda kerusakan sistem imun (Mus *et al.*, 2021).

Maka pada penelitian ini dilakukan untuk menilai pengaruh hubungan NLR dengan *severity* penderita COVID-19.

2.1.6.5. Kimia Klinik

Penelitian yang dilaksanakan di Wuhan China 1000 pasien COVID-19 diklasifikasikan 3 kelompok menurut usia diperiksa kimia darah, berupa fungsi hati, fungsi jantung, analisis gas darah dan penanda inflamasi (Mus *et al.*, 2021).

- a. Pada hasil uji *Aspartat Aminotransferase* (AST) menilai fungsi hati mengalami peningkatan berdasarkan kelompok usia (Mus *et al.*, 2021).
- b. Pada uji fungsi ginjal terdapat meningkatkan kadar kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) berdasarkan mengikuti usia yang meningkat, berbeda dengan *Laju Filtrasi Glomerulus* (LFG) menurun seiring dengan usia yang meningkat (Mus *et al.*, 2021).
- c. Pada uji fungsi jantung dan otot skeletal, didapatkan dari hasil *Kreatin kinase*, *Creatin kinase-myocardial band isoenzyme* (CK-BM), *Lactate dehydrogenase* (LDH), dan *myoglobin* terjadi peningkatan kadarnya menurut usia (Mus *et al.*, 2021).
- d. *Creactive protein* (CRP) dan prokalcitonin terjadi peningkatan sebagai uji penanda inflamasi berdasarkan kelompok usia (Mus *et al.*, 2021).

2.1.7. Tata laksana pada Pasien Penderita COVID-19

Pasien dengan COVID-19 dapat memperoleh perawatan simptomatik, oksigen dan ventilasi mekanis jika mengalami gagal napas, tetapi tidak ada penatalaksanaan khusus yang tersedia untuk pasien tersebut (Susilo *et al.*, 2020). Komisi Kesehatan Nasional (NHC) di Cina telah menyelidiki banyak obat, termasuk interferon alfa (IFN-), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir, dan umifenovir, yang dapat digunakan untuk mengobati infeksi SARS-CoV-2 (arbidol). Italia telah menyusun pedoman penanganan COVID-19 menurut tingkat keparahan penyakit sebagai berikut (Susilo *et al.*, 2020):

- 2.1.7.1. Asintomatis dan gejala ringan dengan usia <70 tahun tanpa komorbid dilakukan observasi klinis dan terapi suportif.
- 2.1.7.2. Gejala ringan dengan usia <70 tahun dengan komorbid serta memiliki gejala demam, batuk, sesak napas, serta pneumonia pada hasil rontgen, diberikan : LPV/r 200 mg/50 mg 2 x 2 tablet per hari, atau Darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg, 1 x 1 tablet perhari, atau Darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg, 1 x 1 tablet per hari, dan atau klorokuin fosfat 2 x 500 mg/hari atau hidroklorokuin (HCQ) 2 x 200 mg/hari diberikan selama 5-20 hari sesuai dengan perubahan klinis.
- 2.1.7.3. Kasus yang memerlukan terapi oksigen atau perburukan yang cepat dilakukan penghentian terapi poin ke-2 dan dialihkan

kepada remdesivir (RDV) 200 mg (hari dilanjutkan 100 mg (hari 2-10) serta klorokuin 2 x 500 mg/hari atau HCQ 200 mg 2x perhari. Selanjutnya 5-20 hari berdasarkan perubahan klinis pasien, jika nilai *Brescia- COVID respiratory severity scale* (BCRSS) ≥ 2 , beri deksametosan 20 mg/hari selama 5 hari dilanjutkan 10 mg/hari selama 5 hari dan/atau tocilizumab.

2.1.7.4. Pneumonia berat, ARDS/gagal napas, gagal hemodinamik, atau memerlukan ventilasi mekanik : RDV 200 mg (hari 1), 100 mg (hari 2-10), dan klorokuin fosfat 2 x 500 mg/hari atau HCQ 2 x 200 mg/hari. Kombinasi diberikan selama 5-20 hari. Apabila tidak tersedia RDV maka diberikan suspensi LPV/r 5 mL, 2 kaliper hari atau suspensi DRV/r serta HCQ 2 x 200 mg/hari.

2.1.7.5. Terapi ARDS : deksametosan 20 mg/hari selama 5 hari dilanjutkan 10 mg/hari selama 5 hari atau tocilizumab. Rekomendasi dosis tocilizumab 8 mg/kgBB pada ≥ 30 kg dan 12 mg/kgBB pada < 30 kg. Boleh diberikan sebanyak 3 kali dengan jarak 8 jam jika dianggap tidak terdapat perbaikan pada satu dosis.

2.2. *Neutrophil-lymphocyte Ratio* (NLR)

2.2.1. Definisi *Neutrophil-lymphocyte Ratio* (NLR)

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah indikator baru

pada respon inflamasi sistemik yang luas akibat virus terutama virus SARS CoV-2 saat ini (Sintoro *et al.* 2021). Terdapat berbagai penelitian baru menunjukkan bahwa NLR lebih baik digunakan sebagai tanda inflamasi, karena hitung neutrofil dan limfosit ini kurang dipengaruhi oleh kondisi fisiologi dehidrasi atau aktivitas fisik. *Neutrophil- lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai pemeriksaan yang cepat, nyaman, serta dapat menjadi indikator prediksi pengenalan awal COVID-19 dan sebagai skrining tepat waktu (Nurliza *et al.*, 2021). Devinqa (2020) menyebutkan bahwa NLR sebagai pemeriksaan darah sederhana yang mudah dalam praktik klinis, biaya tidak mahal, dan dapat digunakan untuk menilai penanganan yang akan dilakukan pada penderita COVID-19 yang berat. Daniel *et al* (2021) menyebutkan bahwa pasien COVID-19 pada profil darah didapatkan peningkatan neutrofil sehingga dapat digunakan sebagai parameter keparahan penderita COVID-19. Fifi dan Aini (2021) menyebutkan bahwa NLR sebagai parameter sendiri atau bersama biomarker lain (kadar CRP, PCT, IL-6 dan sebagainya yang dapat digunakan deteksi dini serta prognosis pasien COVID-19. Pemeriksaan NLR memiliki kelebihan sebagai petanda inflamasi dibandingkan dengan petanda inflamasi lainnya seperti CRP atau interleukin dan RT-PCR yang saat ini digunakan sebagai pemeriksaan utama pada penderita COVID-19 yang relatif mahal.

2.2.2. Definisi Neutrofil

Neutrofil merupakan salah satu komponen jenis leukosit yang bergranular yang memiliki jumlah paling banyak didalam sel darah putih yang memiliki jumlah normalnya dari keseluruhan leukosit sekitar 60 – 70 % dan sisanya adalah jenis leukosit lain dari yang bergranular dan tidak bergranular. Neutrophil hidup didalam aliran darah selama 4-8 jam tetapi dapat hidup dapat lebih lama di jaringan sekitar 1-2 hari jika melebihi akan merugikan jaringan maupun organ tubuh. Neutrofil ini merupakan leukosit yang pertama aktif dan bermigrasi menuju sistem organ tubuh manusia yang terkena bakteri atau virus dan sebagainya. Neutrofil sebagai pertahanan dalam menghadapi benda asing yang masuk kedalam tubuh lalu neutrofil ini akan melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam jumlah besar untuk menginduksi sel DNA virus sehingga virus dapat keluar dari sel (Amanda, 2020). ROS radikal oksigen bebas dapat menimbulkan jejas membran sel jika produksinya tinggi sedangkan produksinya rendah terjadi pada jalur fisiologi oleh peroksidase lipid yang merusak lemak (Karnen dan Iris, 2018).

2.2.3. Definisi Limfosit

Limfosit sebagai sel sebagai sel, limfosit mengaktifkan reseptor mediator imunitas adaptif tertentu. Pada anak-anak, jumlah limfosit adalah 9.000/mcL darah, dibandingkan dengan 3.000/mcL darah pada orang dewasa yang sehat. Limfosit sel B membuat

antibodi berbentuk membran yang membantu sel B mendeteksi antigen dan menjadi aktif. Imunitas seluler dilakukan oleh sel T, yang memiliki reseptor antigen yang dapat mendeteksi fragmen peptida dari antigen protein peptida spesifik yang diketahui sebagai molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Sel T pembantu, juga dikenal sebagai sel T CD4⁺, membantu sel limfosit B dalam pembuatan antibodi serta sel fagosit untuk merusak bakteri internal. Limfosit T sitotoksik, juga dikenal sebagai limfosit T CD8⁺, menghancurkan virus intraseluler atau bakteri dalam sel.

2.2.4. Keuntungan Menggunakan kadar NLR

Manfaat keuntungan tes NLR adalah dapat menentukan *severity* (tingkat keparahan) penderita COVID-19 sebagai dasar tindakan selanjutnya pada pasien dan dapat menunjukkan awal terjadinya risiko (Amanda, 2020). Berikut adalah beberapa manfaat mengadopsi NLR (Amanda, 2020):

1. Pemeriksaan langsung
2. Relatif terjangkau
3. Sering diakses di rumah sakit
4. Dapat digunakan untuk menilai tingkat peradangan tubuh
5. Dapat membantu menentukan seberapa parah atau ringan suatu diagnosis
6. Dapat menilai prognosis pasien COVID-19 (Adhimah Amanda, 2020) *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sering digunakan

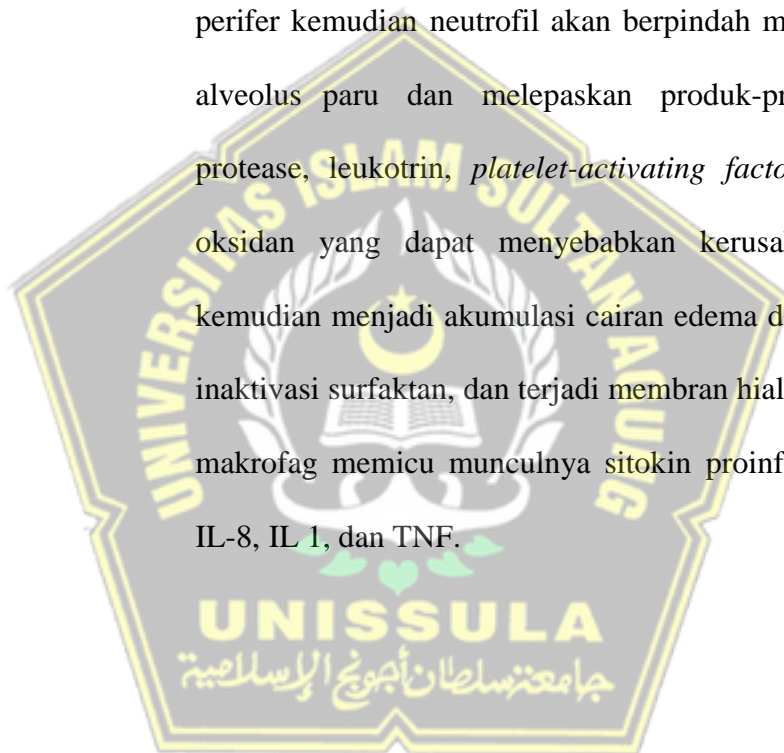
dalam studi penyakit parah untuk mengukur tingkat respons inflamasi dalam tubuh atau tingkat keparahan respons tubuh terhadap penyakit. Kelemahan Pemeriksaan kadar NLR ketidakmampuan untuk mengidentifikasi jenis virus spesifik pasien membuat penyelidikan pasien COVID-19 yang menggunakan NLR ini menjadi tidak efektif (WHO, 2020). Pada individu dengan COVID-19 saat ini, diperlukan pemeriksaan lain untuk dapat mengidentifikasi etiologi penyakit; salahsatu tes tersebut adalah swab antigen, yang harganya lebih terjangkau dibandingkan PCR (WHO, 2020).

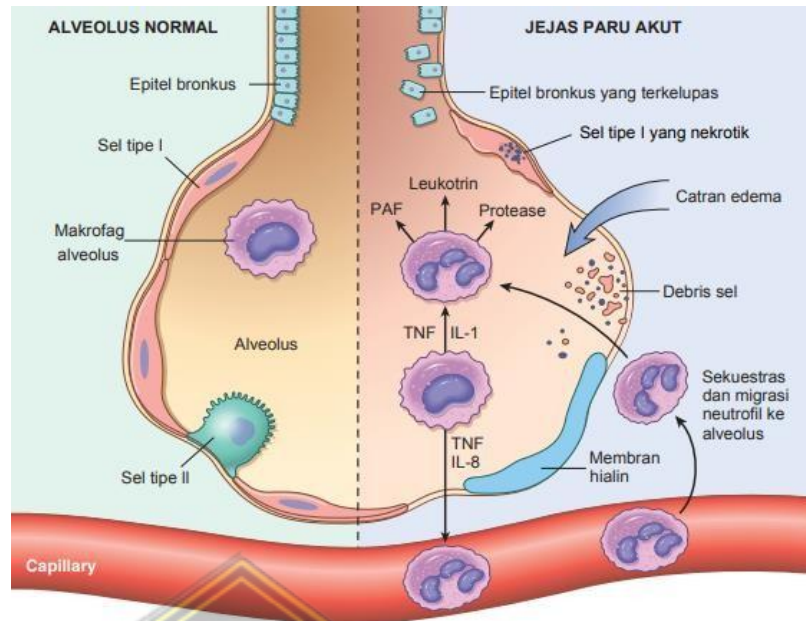
2.2.5. Faktor Yang Mempengaruhi Neutrofil dan Limfosit

2.2.5.1. Neutrofil

Pasien dengan penyakit paru-paru, terutama dengan ARDS yang disebabkan oleh infeksi virus influenza, SARS-CoV-1, dan SARS- CoV-2, akan menunjukkan peningkatan neutrofil (Permana *et al*, 2021). Neutrofil juga berkontribusi pada kerusakan endotel dan epitel yang disebabkan oleh ARDS pada pasien COVID-19. Duktus alveolar dilapisi oleh membran hialin, dan histologi menunjukkan edema alveolar, penumpukan neutrofil, nekrosis epitel, dan edema alveolar. Perbedaan antara alveoli pada paru- paru yang sehat dan kerusakan paru-paru akut dengan gambaran neutrofil adalah sebagai berikut.

Neutrofil jarang ditemukan di alveoli; sebaliknya, hanya makrofag. Saat neutrofil terbentuk di kapiler darah perifer akibat cedera paru akut serta sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), proses aliran dan migrasi kemudian terjadi. Pada jejas paru akut dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) munculnya neutrofil di kapiler darah perifer kemudian neutrofil akan berpindah masuk kedalam alveolus paru dan melepaskan produk-produk seperti protease, leukotrin, *platelet-activating factor* (PAF) dan oksidan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, kemudian menjadi akumulasi cairan edema di rongga paru, inaktivasi surfaktan, dan terjadi membran hialin. Sedangkan makrofag memicu munculnya sitokin proinflamasi seperti IL-8, IL 1, dan TNF.





Gambar 2.4. Perbedaan alveolus diparu yang normal tanpa adanya neutrofil dengan jejas paru akut
 Sumber : (Kumar *et al.*, 2013)

Pada gambar tersebut peningkatan neutrofil mengakibatkan sekresi produk-produk proinflamasi yang lebih banyak sehingga terjadi badai sitokin pada penderita COVID-19 yang beresiko terjadinya kematian lebih cepat. Dibandingkan dengan tidak terjadinya peningkatan neutrofil maka makrofag akan melepaskan sitokin fibrogenik seperti *transforming growth factor- β* (TGF- β) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) yang dapat memicu pertumbuhan fibroblas dan deposisi kolagen yang mendorong proses pertumbuhan jejas.

2.2.5.2. Limfosit

Limfosit diaktifkan oleh respon imun adaptif misal infeksi seperti infeksi virus SARS-CoV-2. Kemudian respon imun adaptif ini mengaktifkan limfosit T dan B, limfosit ini akan berpindah ke tempat yang terjadi radang seperti SARS-CoV-2 menyerang terutama organ paru-paru. Limfosit B akan menjadi sel plasma untuk mensekresi antibodi dan limfosit T akan mensekresi sitokin, yang kemudian akibat sekresi sitokin dari limfosit T akan menimbulkan radang. Limfosit T *helper* atau CD4⁺ mensekresi sitokin-sitokin penyebab radang yaitu sel T *helper* 1 menghasilkan IFN- γ mengaktifkan makrofag, sel T *helper* 2 mengaktifkan IL-4, IL5, IL-13 mengaktifkan eosinophil sebagai alternatif makrofag, dan sel T *helper* 17 menginduksi kemokin untuk mengeluarkan neutrophil dan monosit kedalam radang.

2.2.6. Respon Imun Penderita COVID-19 Berat

Pada penderita COVID-19 yang berat terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, dan penanda Infeksi seperti ferritin, prokalsitonin, *C-reactive protein*. Sedangkan sellimfosit yang menghasilkan antibodi menurun seperti sel T *helper*, sel T supresor dan sel T regulator. Limfosit CD4 dan CD8 mengalami hiperaktivasi tingginya fraksi HLA-DR⁺CD38⁺ dan

adanya peningkatan konsentrasi Th17 CCR6⁺ proinflamasi. Penderita COVID-19 yang mengalami ARDS menjadi penyebab utama kematian karena terjadi badai sitokin yaitu terjadinya respon inflamasi sistemik tidak terkontrol akibat sitokin proinflamasi yang sangat banyak (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, IL-1 β , TNF- α , TGF β , IFN- α , dan IFN- γ) serta kemokin dalam jumlah sangat banyak (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10). Dan terdapat peningkatan pula pada GCSF, IFN- γ IP10, MCP1 dan MIP1 α hamper seluruh mediator inflamasi mengalami peningkatan dalam jumlah yang besar. Respon imun peningkatan mediator inflamasi tersebut akan merusak paru, dan fibrosis yang mengganggu disabilitas fungsional sehingga dapat mengakibatkan nekrosis jaringan. Nekrosis jaringan merupakan kematian sel pada jaringan dengan hilangnya keutuhan membran dan bocor hingga terjadi kerusakan sel akibat pengaruh dari sitokin proinflamasi yang sangat banyak yang merusak sel hingga menyebabkan jejas yang fatal. Selain itu penelitian di China telah menemukan gambaran imunologi pada kasus COVID-19 ini dalam keadaan penderita berat didapatkan hitung jumlah limfosit rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit lebih tinggi, dan jumlah (monosit, eosinophil dan basofil) rendah.

2.2.7. Respon Imun Penderita COVID-19 Ringan

Pada penderita COVID-19 yang ringan terjadinya peningkatan sel T CD38⁺HLA-DR⁺ (sel T teraktivasi), sel T CD8 di hari ke 7-9. Dan meningkatnya *Antibody Secreting Cells* (ASCs), serta sel T helper folikuler didarah di hari ke 7. IgM/IgG SARS-CoV-2 meningkat secara progresif di hari ke 7-20. Ditemukan turunnya monosit CD16⁺CD14⁺, teraktivasinya Sel *Natural Killer* (NK) HLA-DR⁺CD3-CD56⁺, serta *Monocyte Chemoattractant protein-1* turun (MCP-1, CCL2) tetapi kadar masih sama dengan kondisi sehat. Peningkatan kemokin serta sitokin proinflamasi tidak ditemukan pada penderita ringan walaupun sudah terdapat gejala pada penderita.

2.2. Hubungan kadar Neutrofil Dengan *Severity* Penderita COVID-19

2.2.1. Penggunaan kadar NLR terhadap *Severity* Penderita COVID-19

Penggunaan NLR terhadap *severity* COVID-19 dapat membantu menentukan kondisi pasien selanjutnya akan mengalami risiko yang ringan atau risiko yang berat (Amanda, 2020). Identifikasi dini untuk prediksi pasien COVID-19 sangat diperlukan untuk menentukan penanganan dan perawatan yang akan diberikan agar dapat efektif sehingga tidak di samakan penatalaksanaan pada semua penderita COVID-19 agar tidak terjadi *overload* bed Rumah Sakit penanganan COVID-19 seperti salah satunya RSI Sultan Agung. Pemeriksaan laboratorium yang cukup sederhana dengan

menggunakan pengukuran *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dapat membantu menentukan derajat diagnosis dan prognosis dari pasien COVID-19 dengan berbagai gejala dan tanda klinis yang muncul (Amanda, 2020). NLR yang meningkat berkali-kali lipat diduga berhubungan dengan terjadinya keparahan penyakit-penyakit yang terjadi didalam tubuh dengan melibatkan sistem inflamasi, sehingga dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai biomarker agar dapat mengindikasikan *severity* penderita COVID-19 saat ini (Amanda,2020).

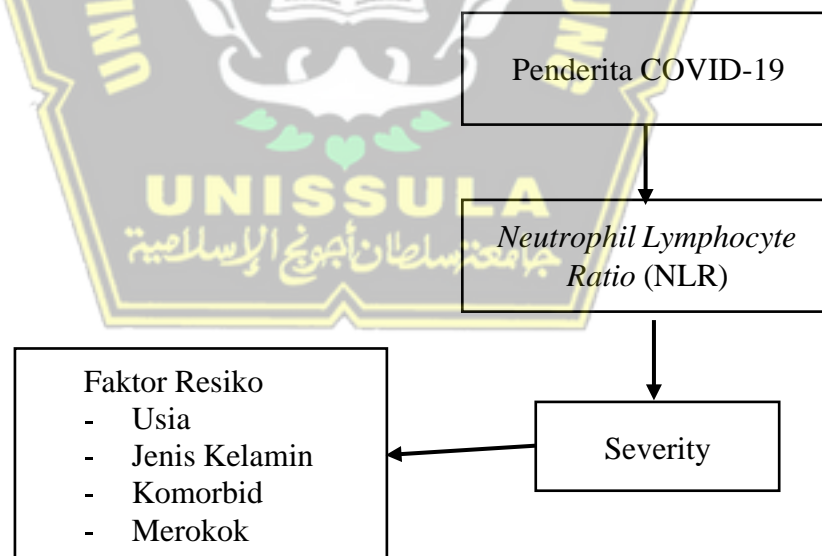
Pada Penelitian nilai NLR $>3,13$ memiliki derajat klinis yang sedang hingga berat dan memiliki risiko yang serius sehingga memerlukan perawatan ruangan intensif dengan menggunakan peralatan pernapasan invasif (Amanda, 2020). Selanjutnya pada pasien dengan nilai NLR $<3,13$ memiliki risiko ringan dilakukan isolasi di bangsal dan pemantauan kondisi penderita serta dilakukan terapi suportif (Amanda, 2020). Pada keadaan pandemi COVID-19 saat ini, NLR dapat membantu sensitifitas yang baik (Sintoro *et al.*, 2021).

2.2.2. Peningkatan kadar NLR pada *Severity* Penderita COVID-19

Dalam kasus infeksi SARS-CoV-2, peningkatan segera neutrofil menyebabkan pembentukan ROS dalam bentuk radikal superoksida, dan H₂O₂ memobilisasi stres oksidatif, menyebabkan badai sitokin dan pembekuan darah. Trombosit, kasus COVID-19

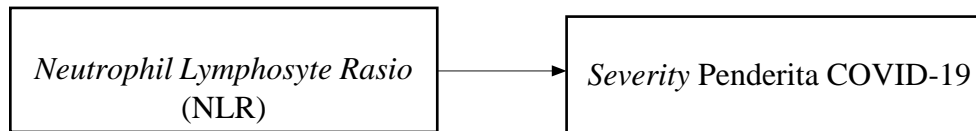
yang parah, dan kerusakan alveolar semuanya dapat diakibatkan oleh tekanan oksidatif berlebihan yang disebabkan oleh infiltrasi PMN (Permana *et al.*, 2021). Enzim elastase neutrofil, yang terdapat di dalam butiran azurofil untuk mensekresikan antigen, dibuat dari ROS yang dihasilkan oleh neutrofil (Permana *et al.*, 2021). Beberapa ketidakseimbangan enzim, di sisi lain, menyebabkan kerusakan kapiler dan alveolar, yang menyebabkan cedera jaringan dan edema. Misalnya, dalam keadaan seperti MERS dan SARS-CoV-2, neutrofil aktif secara konstan berkontribusi pada persistensi keadaan inflamasi paru dengan pelepasan sitokin. Hal ini dapat terjadi pada neutrofil.

2.3. Kerangka Teori



Gambar 2.5. Kerangka Teori

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 2.6. Kerangka Konsep

2.5. Hipotesis

Terdapat hubungan kadar *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan *Severity* penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

3.1.1. Jenis penelitian dan rancangan penelitian

Penelitian observasional analitik desain *cross sectional* yang mengetahui korelasi kadar NLR terhadap *severity* penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.

3.1.2. Variabel dan Definisi Oprasional

3.1.3. Variabel Penelitian

3.1.3.1. Variabel Bebas

Adalah NLR (*Neutrophil- Lymphocyte Rasio*) di RSI Islam Sultan Agung.

3.1.3.2. Variabel Terikat

Adalah *severity* penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang pada saat kondisi masuk rumah sakit, perawatan di rumah sakit dan saat keluar rumah sakit.

3.2. Definisi Operasional

3.2.1. Kadar *Neutrophil- Limfocite Rasio* (NLR)

Pemeriksaan NLR adalah pemeriksaan pertama kali penderita COVID-19 masuk ke Rumah Sakit melalui pemeriksaan laboratorium darah lengkap penderita yang selanjutnya dilakukan perhitungan rasio neutrofil limfosit untuk mengetahui tentang tingkat keparahan yang

terjadi didalam tubuh penderita.

Data NLR digali dari rekam medis pasien penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang sebelum dirawat di Rumah Sakit. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dihitung dengan rumus persentase jumlah neutrofil limfosit dibagi persentase jumlah limfosit. Data NLR dibagi menjadi dua :

- Rendah jika $NLR < 3,13$
- Tinggi jika $NLR \geq 3,13$ Skala data : nominal

3.2.2. Severity Penderita COVID-19

Severity penderita COVID-19 yaitu *severity* pasien penderita COVID-19 yang tercatat di dalam rekam medis RSI Sultan Agung Semarang di akhir perawatan, yang dinyatakan sebagai:

- Ringan

Penderita COVID-19 tanpa gejala atau dengan gejala seperti demam, batuk, anoreksia, *fatigue*, dispnea dan myalgia. Selanjutnya terdapat gejala tidak spesifik lainnya yaitu sakit tenggorokan, diare, mual, muntah, hidung tersumbat, sakit kepala, anosmia dan ageusia. Saturasi oksigenasi $SpO_2 > 95\%$ dengan udara ruangan.

- Sedang

Penderita mengalami gejala pneumonia yaitu demam, batuk, sesak, napas cepat dan belum ada pneumonia berat saturasi oksigen masih $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan.

- Berat

Penderita mengalami gejala pneumonia (batuk, demam, sesak, napas cepat) dengan gejala lain saturasi oksigen SpO₂ < 93% diruangan, frekuensi napas < 30 x/menit, distress pernapasan berat.

Skala : ordinal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

- Populasi target : seluruh pasien COVID-19 yang di rawat inap di RSI Sultan Agung Semarang
- Populasi terjangkau : pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang periode 2020-2021.

3.3.2. Sampel

Pada penelitian ini sampel yang dipakai yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1. Inklusi

Pasien yang memiliki Rekam Medis yang lengkap yang mencakup riwayat pemeriksaan NLR beserta hasil *severity* (tingkat keparahan) penderita COVID-19 ringan, sedang dan berat.

3.3.2.2. Eksklusi

- 1) Pasien yang memiliki komorbid COVID-19 seperti Riwayat penyakit hipertensi, diabetes militus (DM), penyakit kardiovaskuler, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau riwayat perokok.
- 2) Usia resiko tinggi pada lanjut usia > 60 thn.
- 3) Data tidak lengkap
- 4) Data pemeriksaan NLR di awal masuk tidak dicantumkan

3.3.3. Besar Sampel dan Teknik sampling

Besar sampel yang digunakan yaitu sejumlah rekam medis penderita COVID-19 di bulan 4-12 tahun 2020 sampai tahun 2021 bulan 1-5 yang memenuhi kriteria inklusidan eksklusi dengan Teknik *total sampling*.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen

Instrumen dalam penelitian ini adalah computer untuk mengakses catatan rekam medis pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi di RSI Sultan Agung Semarang. Nilai NLR sudah terdapat atau sudah dihitung oleh unit pemeriksaan laboratorium Di RSI Sultan Agung dan tercantum di dalam Rekam Medis penderita.

3.4.2. Bahan penelitian

Bahan Penelitian adalah catatan rekam medis penderita COVID-19 yang terdapat pemeriksaan netrofil dan limfosit dan informasi *severity* penderita.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Perencanaan

Mulai dari rumusan masalah, rancangan penelitian, populasi, sampel, besar sampel yang digunakan dan teknik yang sesuai.

3.5.2. Perijinan

Melakukan perijinan di RSI Sultan Agung Semarang untuk izin mengambil data rekam medis pasien COVID-19 yang tercatat pada bulan 4-12 tahun 2020 – 2021 bulan 1-5 dan membuat *ethical clearance*.

3.5.3. Pelaksanaan Penelitian

Pelaksanaan penelitian diawali dengan koordinasi dengan petugas Rumah Sakit bagian dokumen Rekam Medis dan meminta izin mengambil data yang diperlukan. Data sekunder yang diambil yaitu rekam medis pasien di RS Islam Sultan Agung.

Selanjutnya, dilakukan pendataan populasi dan pemilihan sampel sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dipilih menggunakan *total sampling*. Selanjutnya data rekam medis yang sudah dipilih akan diolah sesuai ketentuan penelitian. Pengolahan

datanya dilakukan dengan menggunakan komputer secara rinci yaitu:

a. *Editing*

Data diperoleh melalui rekam medis pasien kemudiandiedit terlebih dahulu untuk mendapatkan data demografi pasien, riwayat pemeriksaan neutrofil dan limfosit serta tingkat keparahan penderita.

b. *Coding*

Setelah dilakukan editing berikutnya dilakukan pengkodean atau *coding* yaitu merubah data dari wujud angka menjadi wujud kategorisasi.

c. *Entry data*

Entry data merupakan proses memasukkan data rekam medis yang sudah di edit kemudian dimasukkan ke dalam program komputer.

d. *Cleaning* (pembersihan data)

Pembersihan data merupakan tindakan setelah sumber informasi data berakhir dimasukkan dan dicek kembali untuk melihat kemungkinan terdapat kesalahan atau kurang sesuai datanya yang dimasukkan didalam program komputer apabila terdapat kesalahan dapat dilakukan pembetulan terlebih dahulu.

e. Pengujian data menggunakan uji statistik yang sesuai.

Pengujian data penelitian ini menggunakan uji yang sesuai, menggunakan uji statistik Chi Square dengan varian 3x2.

3.6. Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat

Tempat penelitian dilakukan di RSI Sultan Agung Semarang dengan cara mengambil data rekam medis pasien COVID-19 yang sesuai karakteristik yang diinginkan untuk dilakukan penelitian.

3.6.2. Waktu

Waktu penelitian akan dilaksanakan pada tanggal 25 Desember 2022 sampai tanggal 13 Januari 2023 di RSI Sultan Agung Semarang.

3.7. Analisis Hasil

Data yang sudah terkumpul melalui rekam medis pasien dilakukan *editing, coding, entry dan cleaning*. Untuk mengetahui hubungan antara kadar NLR dengan severity, data dianalisis statistik menggunakan Chi Square dalam table 3x2. Kondisi uji Chi Square adalah bahwa persentase diharapkan untuk menghitung kurang dari 5 dari 20%. Uji *Coefficient Contingency* digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara NLR dan tingkat keparahan.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan *severity* penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang. Penelitian ini menilai *severity* atau derajat keparahan pasien COVID-19 dan dibagi menjadi tiga kategori, yaitu ringan, sedang dan berat. Penilaian NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Rasio*) dibagi dua kategori, yaitu rendah dan tinggi, dimana NLR termasuk kategori rendah apabila nilainya $<3,13$; sedangkan NLR dikategorikan tinggi jika nilainya $>3,13$. Data yang digunakan dalam penelitian ini berupa rekam medis pasien COVID-19 pada bulan 4-12 tahun 2020 sampai tahun 2021 bulan 1-5, data dikumpulkan pada bulan Desember 2022. Jumlah sampel yang digunakan adalah 87 pasien yang sudah sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Sedangkan total pengambil sampel selama penelitian dari tanggal 25 desember 2022 - 13 januari 2023 didapatkan 136 sampel akan tetapi ada 49 tidak memenuhi salah satu syarat seperti sampel yang tidak memiliki data lengkap berjumlah 40 sampel, data NLR saat masuk tidak dilakukan, dan yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 9 sampel.

Usia, jenis kelamin, rasio NLR, dan tingkat keparahan adalah karakteristik dari penelitian ini. Berdasarkan usia, terdapat 38 pasien dengan total usia 18-30 tahun (43,7%), 27 pasien dengan total usia 31-40 tahun (31,0%), 18 pasien dengan total usia 41-50 tahun (20,7%), dan 4

pasien dengan total 50 –60 tahun (4,6%). Menurut statistik berbasis gender, penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan penderita perempuan, dengan jumlah penderita laki-laki 52 orang (59,8%) dibandingkan penderita perempuan 35 orang (40,2%). 42 pasien (48,3%) dengan rasio NLR rendah masing-masing 3,13 dan 45 pasien (51,7%). Berdasarkan tingkat keparahan yang ditemukan pada data rekam medis, ditemukan karakteristik ringan pada 39 pasien (44,8%), sedang pada 37 pasien (42,5%), dan berat pada 11 pasien (12,6%).

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang

Karakteristik	n	%
Usia		
18-30 tahun	38	43.7%
31-40 tahun	27	31.0%
41-50 tahun	18	20.7%
51-60 tahun	4	4.6%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	52	59.8%
Perempuan	35	40.2%
Rasio NLR		
<3.13	42	48.3%
>3.13	45	51.7%
Severity		
Penderita		
Ringan	39	44.8%
Sedang	37	42.5%
Berat	11	12.6%

Hasil uji *chi-square* rasio NLR mendapatkan hasil *severity* penderita COVID-19 memiliki *p-value* 0.0001 ($p < 0.05$).

Tabel 4. 2. Hasil *Chi-Square* Hubungan Rasio NLR dengan *Severity* Penderita COVID-1

NLR	Severity				Chi Squarre		<i>P-value</i>	
	Berat N	%	Sedang N	%	Ringan N	%		Total N
>3.13 N%	10	90.9	28	75.77	17.9		45	51.7
<3.13 N%	1	9.1	9	17.932	82.1		42	48.3

0.0001

Nilai keeratan *Contingency coefficient* adalah 0.525 dengan signifikasi $p = 0.0001$ menunjukkan rasio NLR dengan severity Penderita COVID-19 memiliki hubungan yang sedang.

4.2. Pembahasan

Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan bahwa jumlah responden penelitian ini adalah 87 pasien COVID-19 dengan kelompok usia paling banyak ialah 18-30 tahun dengan jumlah yaitu 38 pasien 43,7%. Jumlah pasien berjenis laki-laki yaitu 52 pasien (59,8%), lebih banyak apabila dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin perempuan yaitu 35 pasien (40,2%). Pada penelitian terdahulu, rasio pasien adalah 1,67:1, dengan laki-laki lebih banyak (62,5%) dibandingkan perempuan (37,5%). (Kurniawan *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa pasien di bawah usia 50 tahun sering memiliki rasio limfosit neutrofil di bawah 3,13 dengan risiko ringan hingga sedang, sedangkan pasien di atas usia 50 tahun sering memiliki rasio limfosit neutrofil di atas 3,13 dengan risiko tinggi (Amanda, 2020).

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien yang memiliki rasio nilai NLR <3.13 memiliki tingkat *severity* lebih ringan yaitu sebanyak 32 pasien dengan persentase (36.8%). Hal tersebut membuktikan bahwa rasio NLR merupakan salah satu tanda untuk melihat terjadinya tingkat keparahan pada pasien COVID-19. Penggunaan NLR terhadap *severity* COVID-19 dapat membantu menentukan kondisi pasien selanjutnya akan mengalami risiko yang ringan atau risiko yang berat. Penelitian terdahulu (Amanda, 2020) yang menyebutkan bahwa Pemeriksaan darah rutin dengan menghitung *Neutrophil-lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan indikasi dari adanya respon inflamasi yang luas yang digunakan sebagai tanda derajat keparahan serta penentu keparahan dari penderita COVID-19 oleh virus SARS-CoV-2. Selain itu pasien dengan nilai NLR <3.13 memiliki risiko ringan cukup dengan perawatan isolasi di bangsal dengan pemantauan kondisi klinisnya dan didukung dengan terapi suportif.

Berdasarkan penelitian ini sebagian besar pasien dengan rasio nilai NLR >3.13 memiliki tingkat *severity* lebih parah yaitu dengan *severity* sedang dan berat dengan total 38 pasien dengan nilai persentase sebesar 43,7%. Hal tersebut membuktikan bahwa nilai NLR yang tinggi menyebabkan tingkat keparahan ataupun gejala yang ditimbulkan semakin berat. Hal ini sejalan dengan penelitian (Liu *et al.*, 2020) yang menyebutkan bahwa ketika terjadi peningkatan NLR keadaan ini dapat memicu proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk (Liu *et al.*, 2020). Pernyataan diatas dikuatkan oleh pendapat (Amanda, 2020) yang

menyebutkan bahwa nilai NLR $>3,13$ memiliki derajat klinis yang sedang hingga berat dan memiliki risiko yang serius sehingga memerlukan perawatan ruangan intensif dengan menggunakan peralatan pernapasan invasif (Amanda, 2020).

Berdasarkan hasil diatas, penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fuad *et al.*,2021 menyebutkan bahwa pasien dengan tingkat NLR yang tinggi menjadi sebuah pertanda keparahan pasien sehingga diperlukan perawatan yang berbeda jika dibandingkan dengan pasien yang memiliki NLR lebih rendah. Pasien yang memiliki nilai NLR yang tinggi biasanya memiliki gejala yang lebih berat seperti batuk, demam, infeksi saluran napas, pneumonia, dan saturasi oksigen yang lebih rendah dari 93% sehingga diperlukan perawatan yang intensif yang segera sehingga dapat memperbaiki kondisi pasien. Peningkatan NLR memiliki korelasi dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang memiliki nilai NLR yang rendah.

Peneliti menyadari bahwa penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain *severity* (tingkat keparahan) rekam medis pasien COVID-19 yang tidak dijelaskan secara langsung oleh dokter yang merawat, sehingga peneliti harus menarik kesimpulan berdasarkan kelengkapan data, termasuk data pemeriksaan NLR saat pasien tiba dan berangkat dari rumah, tanda dan gejala, derajat SPO₂, dan keadaan saat pulang.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang menggunakan Rekam Medis pasien COVID-19 pada bulan 4-12 tahun 2020 sampai tahun 2021 bulan 1-5, tentang hubungan kadar *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) dengan *severity* penderita COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang disimpulkan sebagai berikut :

1. Hubungan kadar rasio NLR dengan *severity* pasien rawat inap penderita COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang pada masa pandemi COVID-19 periode tahun 2020 – 2021 memiliki hubungan signifikan dengan *p-value* 0.0001 serta keeratan hubungan memiliki hasil $R=0.525$ menunjukkan korelasi yang sedang.
2. Terdapat jumlah Kadar NLR pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang pada tahun 2020 – 2021 yaitu 45 (51.7%) pasien rasio NLR >3.13 , dan 42 (48.3%) pasien rasio NLR <3.13 .
3. Severity atau tingkat keparahan pasien di RSI Sultan Agung tahun 2020 – 2021 rata-rata memiliki NLR tinggi dengan severity berat 10 (90.9%), kemudian severity sedang 28 (75.7%) dan severity ringan 7 (17.9%). Sedangkan pasien NLR rendah < 3.13 memiliki severity ringan 32 (82.1%) , kemudian severity sedang 9 (24.3%) dan severity berat 1 (9.1%).

5.2. Saran

1. Dokter yang merawat harus segera mencatat keparahan (derajat keparahan) pasien dengan COVID-19 dalam rekam medisnya.
2. Untuk menarik kesimpulan penelitian ini, peneliti harus berkonsultasi dengan profesional yang mengelola rumah sakit sehubungan dengan tingkat keparahan yang sama dari pemeriksaan NLR, tanda dan gejala, tingkat SPO2, dan keadaan saat pulang.



DAFTAR PUSTAKA

- Adhimah Amanda, D. (2020). *Wellnes And Healthy Magazine Rasio Neutrofil-Limfosit pada*. <https://wellness.journalpress.id/wellness>
- Aeni, N., Perencanaan, B., Daerah, P., Pati, K., Raya, J., Km, P.-K., & Tengah, P. (2021). *Pandemi COVID-19: Dampak Kesehatan, Ekonomi, dan Sosial COVID-19 Pandemic: The Health, Economic, and Social Effects* (Vol.17, Issue Juni). [http://](http://Agustiyah, L., & Ronoatmodjo, S. (2021).) Karakteristik Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di Rsud Al-Mulk Kota Sukabumi Periode September 2020-Juni 2021. *NERSMID: Jurnal Keperawatan Dan Kebidanan*, 4(2), 158–169.
- Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Review. In *JUKMAS Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS) e-ISSN* (Vol. 4, Issue 2). <http://ejournal.urindo.ac.id/index.php/jukmas>
- Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) - StatPearls - NCBI Bookshelf*. (n.d.). Retrieved June 29, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Khaerunnisa, R., Aula Rumana, N., Yulia, N., Fannya, P., Studi, P., Medis, R., & Kesehatan, I. (2022). Gambaran Karakteristik Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Mekar Sari Bekasi Tahun 2020-2021. *Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan Indonesia*, 10(1), 2337–2585. <https://doi.org/10.33560/jmiki.v10i1.390>
- Mus, R., Thaslifa, T., Abbas, M., & Sunaidi, Y. (2021). Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), 242. <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>
- Nugroho, A., & Muthalib Nawawi, A. (2013). Hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit dan Skor Sequential Organ Failure Assesment pada Pasien yang Dirawat di Ruang Intensive Care Unit. In *JAP* (Vol. 1, Issue 3).
- Nurliza, F., Tibar, A., & Dokter, P. (n.d.). *Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Derajat Klinis Pasien COVID-19*. www.jhtm.or.id
- Ratna Hidayani, W., Studi Kesehatan Masyarakat, P., & Respati, Stik. (2020).
- Sintoro, D. K., Sientoro, F., & Artanti, D. (2021). Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 449. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.985>
- WHO. (2020). Tes diagnostik untuk SARS-CoV-2. *Panduan Interim, September*.

Zhou, G., Zhang, T., Li, B., ... Wang, X. (n.d.). *Neutrophil-to- Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>

Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Eka, G., Pitoyo, ceva W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., & Arif, S. K. (2022). Cedera miokardium pada infeksi COVID-19. In *Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4*.

Kumar, A. (2013). Robbins Basic Pathologi (Stanley Leonard), Buku Ajar Patologi Robbins, James.A. Perkins, Canada, hal : 462.

Kesehatan, J., Kalimantan, P. B., Sukmana, M., & Yuniarti, F. A. (2020).

Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman The Pathogenesis Characteristics and Symptom of Covid-19 in the Context of Establishing a Nursing Diagnosis (Number 1). <http://e-journals.unmul.ac.id/index.php/JKPBK>

Permana, A., Nugroho, H. P., Dewi, R. K., Prodi, A., Kesehatan, F., Kesehatan, U., Mohammad, H., & Thamrin, J. (2021). Gambaran Netrofil Pada Pasien Covid-19 Di Rumah Sakit Siloam Bogor. *Journal.Thamrin.Ac.Id*, 7(2), 177–

189. <http://journal.thamrin.ac.id/index.php/anakes/article/view/695>

Susilo, A., Martin Rumende, C., Pitoyo, C. W., Djoko Santoso, W., Yulianti, M., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Khie Chen, L., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O., & Yuniastuti, E. (2020). TINJAUAN PUSTAKA. In *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* / (Vol 7, Number 1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/>