

HUBUNGAN KADAR *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN

DERAJAT KEPARAHAN COVID-19

Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap

pada Bulan April 2020 - April 2021 di RSI Sultan Agung Semarang

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan

mencapai gelar Sarjana Kedokteran



diajukan oleh :

Azalia Ovita Sari

30101800035

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2025

SKRIPSI

HUBUNGAN KADAR *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN COVID-19

Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap
pada Bulan April 2020 - April 2021 di RSI Sultan Agung Semarang

Yang disiapkan dan disusun oleh:

Azalia Ovita Sari

30101800035

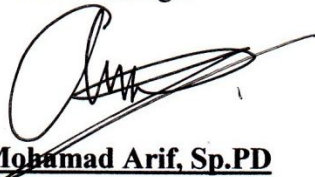
telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 21 Februari 2025

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Mohamad Arif, Sp.PD

Anggota Tim Penguji I



dr. Retno Widyastuti, M.Si.Med., Sp.PD

Pembimbing II



dr. Angga Pria Sundawa, M.Biomed.

Anggota Tim Penguji II



Putri Rokhima Ayuningtyas, S.Psi., MHSPY

Semarang, 25 Februari 2025

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Azalia Ovita Sari

NIM : 30101800035

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

**"HUBUNGAN KADAR *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO*
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN COVID-19**

**Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap
pada Bulan April 2020 - April 2021 di RSI Sultan Agung Semarang"**

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

Semarang, Februari 2025



Azalia Ovita Sari

PRAKATA

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamiin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan nikmat, berkah, rahmat, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini berjudul **“HUBUNGAN KADAR NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO DENGAN DERAJAT KEPARAHAN COVID-19 (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap pada Bulan April 2020 - April 2021 di RSI Sultan Agung Semarang)”** disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan dengan baik tentunya dengan dukungan penuh dari orang-orang disekeliling dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohamad Arif, Sp. PD. dan dr. Angga Pria Sundawa, M.Biomed. selaku Dosen Pembimbing 1 dan Dosen Pembimbing 2 yang telah sabar dan meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, kritik, saran, dan dukungan, hingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat selesai.
3. dr. Retno Widyastuti, M.Si.Med, Sp.PD. sebagai Dosen Penguji 1 dan Ibu Putri Rokhima Ayuningtyas, S.Psi., MHSPY sebagai Dosen Penguji 2

yang telah bersedia memberikan waktunya dalam menguji dan memberikan kritik dan saran Karya Tulis Ilmiah ini.

4. Keluarga tercinta Bapak Joko, Ibu Vitantri, adik tersayang Amelinda serta saudara Mbak Yaya yang telah memberikan dukungan, doa dan semangat kepada penulis.
5. Teman-teman semasa perkuliahan yang telah mendukung dan membantu dalam mengerjakan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu dibutuhkan kritik dan saran untuk perbaikan lebih baik. Akhir kata, semoga skripsi ini berguna untuk kemajuan Pendidikan kedokteran dan bermanfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Semarang, Februari 2025

Azalia Ovita Sari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
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.....	5
2.1 COVID-19	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Faktor Risiko	6
2.1.4 Gejala Klinis	7
2.1.5 Derajat Keparahan/Klasifikasi.....	8
2.1.6 Patofisiologi.....	9
2.1.7 Immunopatogenesis	10

2.2	NLR (<i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>)	11
2.2.1	Definisi	11
2.2.2	Peran Neutrofil terhadap Inflamasi secara Umum.....	12
2.2.3	Peran Neutrofil terhadap Inflamasi pada COVID-19	12
2.2.4	Peran Limfosit terhadap Inflamasi secara Umum	13
2.2.5	Peran Limfosit terhadap Inflamasi pada COVID-19	14
2.2.6	Faktor-Faktor yang Memengaruhi NLR	14
2.3	Hubungan NLR dengan Derajat Keparahan COVID-19.....	16
2.4	Kerangka Teori	18
2.5	Kerangka Konsep	19
2.6	Hipotesis	19
BAB III METODE PENELITIAN.....		20
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	20
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	20
3.2.1	Variabel Penelitian.....	20
3.2.2	Definisi Operasional	20
3.3	Populasi dan Sampel.....	22
3.3.1	Populasi	22
3.3.2	Sampel	22
3.4	Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian.....	24
3.4.1	Instrumen Penelitian	24
3.4.2	Bahan Penelitian	24
3.5	Cara Penelitian.....	25
3.5.1	Perencanaan Penelitian	25
3.5.2	Pelaksanaan Penelitian.....	25
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian	25
3.6.1	Tempat Penelitian	25
3.6.2	Waktu Penelitian.....	25
3.7	Alur Penelitian.....	26
3.8	Analisis Data	26
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		27

4.1. Hasil Penelitian.....	27
4.1.1. Analisis Univariat	27
4.1.2. Analisis Bivariat	29
4.2. Pembahasan	31
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	34
5.1. Kesimpulan.....	34
5.2. Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN.....	39



DAFTAR SINGKATAN

ACE 2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Diseases-2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
Ig G	: <i>Imunoglobulin G</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1 β ⁺	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
MDSC	: <i>Myeloid-Derived Suppressor Cells</i>
NLR	: <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>
NSTEMI	: <i>Non ST-Elevated Myocardial Infarction</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RSI	: <i>Rumah Sakit Islam</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SpO ₂	: <i>Saturasi Oksigen Perifer</i>
STEMI	: <i>ST-Elevated Myocardial Infarction</i>
TMPRSS2	: <i>The Type 2 Transmembrane Serine Protease</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	27
Tabel 4. 2. Rerata Dan Median Kadar NLR Serta Derajat Keparahan	29
Tabel 4. 3. Korelasi antara Kenaikan Kadar NLR dengan Derajat Keparahan.....	30



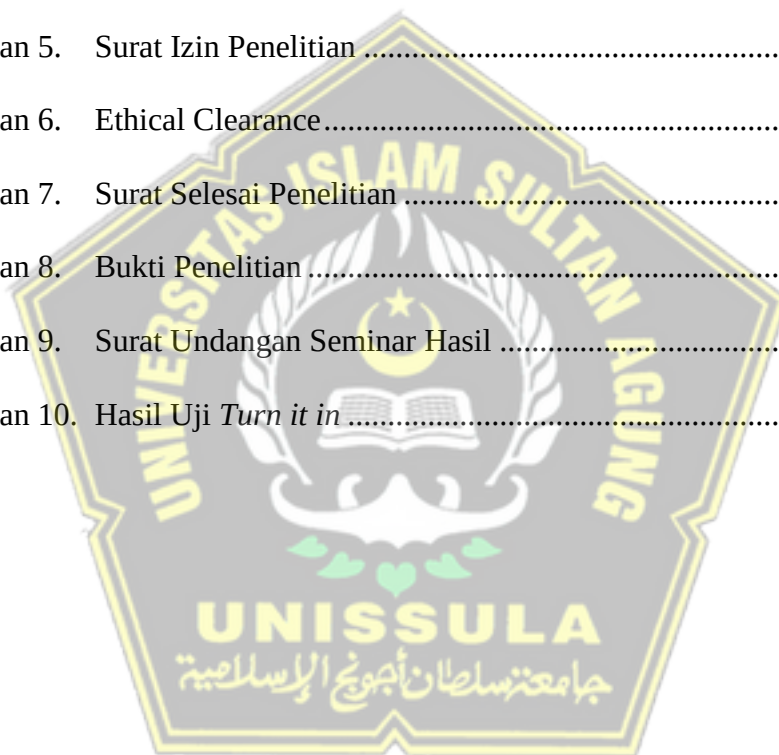
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Kerangka Teori.....	18
Gambar 2.2.	Kerangka Konsep	19
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	26



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Penelitian.....	39
Lampiran 2.	Hasil Analisis Deskriptif Numerik	41
Lampiran 3.	Hasil Analisis Kategorik.....	43
Lampiran 4.	Hasil Analisis Korelasi Antara NLR dan Derajat Keparahan	44
Lampiran 5.	Surat Izin Penelitian	46
Lampiran 6.	Ethical Clearance.....	47
Lampiran 7.	Surat Selesai Penelitian	48
Lampiran 8.	Bukti Penelitian	49
Lampiran 9.	Surat Undangan Seminar Hasil	52
Lampiran 10.	Hasil Uji <i>Turn it in</i>	54



INTISARI

COVID-19 merupakan penyakit menular disebabkan virus SARS COV-2, kriteria derajat keparahan yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat/kritis. Pada Januari 2021 terdapat 14.000 kasus harian dan pada Juli 2021 terdapat 51.000 kasus harian. Pemeriksaan NLR dapat menilai inflamasi sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan NLR dengan Derajat Keparahan pada pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung.

Penelitian observasional analitik dengan desain studi *crosssectional*. Pengambilan data dimulai pada 19 November 2024 - 5 Desember 2024 di RSI Sultan Agung Semarang. 39 sampel diambil dengan metode *consecutive sampling* yang mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dianalisis serta dilakukan pengujian hipotesis dengan menggunakan uji Spearman, skala data ordinal.

Hasil analisis hubungan antara NLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang periode April 2020-April 2021 menunjukkan dari 39 pasien memenuhi kriteria inklusi diperoleh gambaran kenaikan NLR pada pasien COVID-19 dengan kadar NLR yang memiliki rerata ($5,84 \pm 4,56$ SD) dan median 4,20 (9,00-16,50) serta derajat keparahan 93,54 ($\pm 6,66$ SD) dan median 96 (70-100). Terdapat 2 pasien diabetes melitus (5,13%), 6 pasien hipertensi (15,38%), 7 pasien diabetes melitus dan hipertensi (17,95%) dan 24 pasien tidak memiliki komorbid (61,54%). Dari 39 pasien, 22 pasien laki-laki dan 17 pasien perempuan. Pengujian hipotesis menggunakan uji statistik Spearman didapatkan hasil nilai signifikansi $p=0,000$ ($p<0,05$) dan nilai koefisien korelasi sebesar (r)=0,734. Dari analisis data penelitian, didapatkan semakin meningkat kadar NLR maka semakin parah derajat COVID-19.

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara kadar NLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

Keyword : COVID-19, NLR, Derajat keparahan, *Neutrophil To Lymphocyte Ratio*.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Chandra and Roy, 2020; Qu et al., 2021). Tingkat keparahan COVID-19 diklasifikasikan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis (Burhan et al., 2022). Penularan COVID-19 yang mudah yaitu melalui *droplet* yang berasal dari penderita COVID-19 menyebabkan penyebaran dan progresivitas penyakit ini semakin cepat dan meningkatkan kasus COVID-19 (Qu et al., 2021).

Pada tahun 2021 kasus COVID-19 di Indonesia terdapat dua puncak, kasus pertama harian mencapai 14.000 pada Januari 2021 dan 51.000 pada Juli 2021 (Burhan et al., 2022). Karena itu, diperlukan suatu pemeriksaan yang mudah untuk mengetahui derajat keparahan COVID-19 yang dinamakan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) (Amanda, 2020). NLR merupakan suatu rasio perhitungan yang dapat menilai inflamasi sistemik, perhitungan rasio ini didapatkan dari perhitungan dengan membagi antara hitung neutrofil absolut dan hitung limfosit absolut (Karimi Shahri et al., 2021). Pemeriksaan NLR memiliki beberapa kelebihan untuk mengidentifikasi lebih awal kondisi pasien COVID-19 dikarenakan prosesnya yang cepat, mudah dilakukan dan harga yang terjangkau karena hasil NLR dapat diketahui dengan menghitung

rasio antara jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit (Amanda, 2020; Nalbant et al., 2020).

Perhitungan neutrofil dan limfosit penting pada COVID-19 karena kadar neutrofil mengalami peningkatan disebabkan dari badai sitokin yang diakibatkan dari infeksi SARS-CoV-2 (Bhardwaj et al., 2021). Lalu, kadar limfosit mengalami penurunan karena SARS-CoV-2 membuat sistem inflamasi sistemik teraktivasi berlebihan sehingga sel limfosit T akan mengalami kelelahan dan akan mengalami kematian (Wiersinga et al., 2020; Yang et al., 2020). Neutrofil meningkat menunjukkan peradangan, dan penurunan limfosit menunjukkan kerusakan kekebalan (Mus et al., 2020).

Kadar NLR sudah lama digunakan untuk mengetahui prognosis pada penyakit lain, misalnya pada penyakit infeksi bakteri, jika didapatkan kadar NLR yang cenderung meningkat maka keluaran dari penyakit itu cenderung buruk (Naess et al., 2017; Russell et al., 2019). Kadar NLR juga digunakan untuk menilai luka bakar (Ali, 2019). Selain itu, kadar NLR digunakan juga pada *ST-Elevated Myocardial Infarction* (STEMI), *Non ST-Elevated Myocardial Infarction* (NSTEMI), dan penyakit stroke, peningkatan kadar NLR menunjukkan prognosis yang buruk dan peningkatan tingkat mortalitas (Goyal et al., 2018; Gul et al., 2017; Park et al., 2018). Menurut Zhou et al., (2021) NLR dan CRP dapat menggambarkan mortalitas pasien kanker payudara, paru-paru, dan kandung kemih kadar yang terinfeksi COVID-19 (Zhou et al., 2021). Studi kohort oleh Liu et al., (2020) telah menyelidiki tingkat NLR pada pasien COVID-19, NLR dapat memprediksi tahap awal

COVID-19; pasien berusia ≥ 50 tahun dengan NLR $\geq 3,13$ harus dirawat di ICU (Liu et al., 2020).

Penelitian kadar NLR dengan COVID-19 yang lain, menurut Li *et al.*, (2020) dalam studi literatur meta-analisisnya didapatkan bahwa NLR memiliki nilai prediktif yang dapat dijadikan sebagai prognosis keparahan penyakit dan juga dapat memprediksikan mortalitas pasien yang terinfeksi COVID-19 (Li et al., 2020). Selain itu, penelitian oleh Fuad *et al.*, (2021) juga didapatkan kesimpulan bahwa kadar NLR yang meningkat, dapat membantu menilai derajat keparahan pasien COVID-19, memprediksi prognosis pasien (Fuad et al., 2021). Namun, pada penelitian yang sudah disebutkan tadi masih terdapat kekurangan, yaitu pada penelitian Li *et al.*, (2020) data penelitiannya masih dipegaruhi dengan perancu data (Li et al., 2020). Lalu, pada penelitian Fuad *et al.*, (2021) data penelitiannya masih dipengaruhi penyakit komorbiditas dan terdapat beberapa data laboratorium yang hilang (Fuad et al., 2021). Hal ini mendorong para peneliti untuk mengeksplorasi hubungan antara tingkat *Rasio Neutrofil terhadap Limfosit* (NLR) dan tingkat keparahan COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* dengan derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* dengan derajat keparahan COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui prevalensi kasus COVID-19 yang dirawat di RSI Sultan Agung berdasarkan tingkat keparahannya.

1.3.2.2. Mengetahui kadar rerata *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* pada pasien COVID-19 berbagai derajat.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Diharapkan meningkatkan pengetahuan dan menyediakan data untuk penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara tingkat NLR dan keparahan COVID-19.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Bagi responden

Dengan diketahuinya hubungan antara kadar NLR dengan derajat keparahan penyakit COVID-19, diharapkan dapat mengidentifikasi kasus COVID-19 berat lebih awal.

2. Bagi masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat dan tenaga medis, mengenai hubungan antara tingkat *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dan tingkat keparahan COVID-19, sehingga apabila terjadi lonjakan kasus COVID-19 kembali dimasa yang akan datang dapat dilakukan penanganan lebih awal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Definisi

COVID-19 adalah infeksi saluran pernafasan yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (Chandra and Roy, 2020; Qu et al., 2021). Cara transmisi penularan COVID-19 biasanya berasal dari kontak dekat langsung dengan pasien COVID-19 dikarenakan droplet atau percikan dahak yang berasal dari batuk, berbicara, dan bersin dapat langsung mengenai orang yang sehat atau droplet tersebut mengontaminasi suatu permukaan benda dan akhirnya mengenai orang sehat lainnya (Qu et al., 2021). Jika terinfeksi penyakit ini, akan menimbulkan beberapa gejala klinis seperti penyakit pneumonia walaupun penyebab penyakitnya berbeda (Qu et al., 2021).

2.1.2 Epidemiologi

Kasus penyakit ini pertama kali ditemukan di Wuhan, Cina pada akhir tahun 2019 lalu seiring berjalannya waktu, kasus COVID-19 terus meningkat ditandai dengan tingkat keparahan dan penyebaran yang mengkhawatirkan hampir di seluruh dunia, oleh karena itu COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020 (WHO, 2020). Di Indonesia, kasus pertama COVID-19 terkonfirmasi sebanyak dua kasus pada 2 Maret 2020 (Burhan et al., 2022).

2.1.3 Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko dari COVID-19 yaitu :

a. Usia

Semakin bertambahnya usia, sistem imun tubuh tidak sama seperti saat kondisi tubuh masih prima, dimana pada usia tua sistem imun akan mengalami respon yang lambat yang disebut *immune senescence* (Mahase, 2020a). Hal ini disebabkan karena ukuran timus semakin mengecil yang menyebabkan penurunan produksi dari limfosit T yang berperan dalam sistem imun (Mahase, 2020a).

b. Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki risiko kematian lebih tinggi dibandingkan perempuan karena kadar ACE 2 yang lebih tinggi pada perempuan (Kelada et al., 2020). Selain dari kadar ACE 2 pada perempuan yang lebih tinggi, perbedaan kadar hormon seksual pada laki-laki dan perempuan juga memengaruhi regulasi sistem pertahanan tubuh pada COVID-19 (Kelada et al., 2020).

c. Obesitas

Pada orang-orang yang obesitas meningkatkan faktor risiko mortalitas pada penderita COVID-19, hal ini disebabkan karena perubahan metabolik yang diakibatkan karena lemak dalam tubuh yang berlebihan yang menyebabkan meningkatnya kadar sitokin yang bersirkulasi dan akan terjadi pengurangan

molekul yang bernama adiponektin yang berfungsi sebagai protektor paru-paru (Booth et al., 2021; Mahase, 2020b)

- d. Penyakit komorbiditas (hipertensi, penyakit kardiovaskuler dan diabetes) (Booth et al., 2021)
- e. Gaya hidup merokok (Booth et al., 2021)

2.1.4 Gejala Klinis

Orang yang sudah terinfeksi oleh SARS-CoV-2 ada yang tidak menimbulkan gejala klinis sama sekali dan ada yang menimbulkan gejala klinis tergantung dari derajat keparahan penyakitnya, terdapat beberapa pembagian gejala klinis yaitu : ringan, sedang, berat dan kritis (Chandra and Roy, 2020). Gejala klinis pada derajat ringan atau *mild* ditandai dengan batuk kering, sakit tenggorokan, demam dengan suhu $<37,8^{\circ}\text{C}$, hidung tersumbat, sakit kepala, *myalgia*, dan *fatigue* (Chandra and Roy, 2020). Pada derajat sedang atau *moderate* ditandai dengan batuk, demam dengan suhu $> 37,8^{\circ}\text{C}$, diare, muntah, sesak nafas atau takipneu tanpa gejala pneumonia berat (Chandra and Roy, 2020). Pada derajat berat atau *severe* ditandai dengan dispneu berat dengan laju respirasi lebih dari sama dengan 30 kali per menit, rasa tidak nyaman di dada, limfopenia, dan hemoptisis (Chandra and Roy, 2020). Lalu gejala klinis pada derajat kritis atau *critical* yaitu gejala seperti kegagalan pada sistem respirasi, *acute cardiac injury*, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *septic shock*, dan kegagalan beberapa organ (Chandra and Roy, 2020).

2.1.5 Derajat Keparahannya/Klasifikasi

Berdasarkan Burhan et al., (2022) penyakit COVID-19 menurut derajat keparahannya dibedakan menjadi 5 yaitu :

1. Tanpa gejala

Sesuai dengan namanya, pada derajat keparahan ini pasien tidak ditemukan gejala dan merupakan kondisi yang paling ringan.

2. Ringan

Pada tahap ini muncul gejala seperti demam, batuk, kelelahan, dan sesak napas, tanpa pneumonia atau hipoksia. Pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan sistem imun mungkin menunjukkan gejala atipikal termasuk kelelahan dan tanpa demam.

3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa, gejala pneumonia dapat muncul, namun dengan $SpO_2 \geq 93\%$ dan tidak ada tanda-tanda pneumonia berat.

4. Berat

Pada pasien remaja atau dewasa, pneumonia meliputi demam, batuk, sesak napas, dan napas cepat, dengan laju pernapasan > 30 , distress berat, atau $SpO_2 < 93\%$.

5. Kritis

Pasien ARDS, sepsis dan syok sepsis.

2.1.6 Patofisiologi

Seseorang yang sehat, jika terpapar droplet dari pasien COVID-19, droplet yang mengandung virus SARS-CoV-2 tersebut menuju ke sel targetnya yaitu sel epitel hidung, bronkial, beserta pneumosit (Wiersinga et al., 2020). Protein *spike* SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE 2 pada sel inang (Wiersinga et al., 2020). Setelah ACE 2 dan protein *spike* ini saling berikatan dan membuat SARS-CoV-2 teraktivasi, *The Type 2 Transmembrane Serine Protease* (TMPRSS2) membantu SARS-CoV-2 memasuki sel inang, tempat virus bereplikasi, menginfeksi sel saluran pernapasan inang. (Wiersinga et al., 2020).

Pada infeksi tahap awal COVID-19, terjadi peningkatan replikasi virus yang akan merusak dari lapisan pelindung epitel-endotel, SARS-CoV-2 menginfeksi sel endotel kapiler dan akan meningkatkan respon inflamasi yang menyebabkan banyaknya monosit dan neutrofil yang masuk ke dalam lumen alveolus (Wiersinga et al., 2020). Infiltrat inflamasi mononuklear dan adanya edema di kantung alveolus, serta pembentukan membrane hyalin pada jaringan interstitial akan menimbulkan gejala ARDS karena terjadi gangguan dalam difusi oksigen dan transmisi oksigen di kapiler alveolus (Wiersinga et al., 2020). Pada infeksi tahap akhir COVID-19 yang parah, dapat mengaktivasi dari koagulasi dan akan membentuk formasi mikrotrombus yang berkontribusi menyebabkan tersumbatnya pembuluh darah pada daerah tersebut (Wiersinga et al., 2020).

2.1.7 Imunopatogenesis

Sistem imun pasien COVID-19 kasus berat dan kritis mengalami gangguan dan terjadi respon imun yang tidak terkontrol (Bhardwaj et al., 2021). Pasien tersebut akan mengalami limfopenia, disfungsi dan aktivasi limfosit, abnormalitas granulosit dan monosit, tingginya kadar sitokin, dan peningkatan Imunoglobulin G (IgG) serta peningkatan antibodi total (Bhardwaj et al., 2021).

Adapun mekanismenya yaitu : pertama, deplesi dan kelelahan dari limfosit, hal ini disebabkan Virus SARS-CoV-2 memiliki protein S yang berikatan dengan reseptor ACE 2 pada sel inang pneumosit tipe 2 (Bhardwaj et al., 2021). Selain itu reseptor ACE 2 juga terletak di paru-paru, jantung, ginjal, otak, usus dan hepar (Bhardwaj et al., 2021). Virus ini dapat masuk ke sel limfosit T yang juga memiliki reseptor ACE 2 menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi IL-6, TNF α , dan IL-10 yang menyebabkan limfosit kelelahan dan mengeluarkan *Program Cell Death Protein-1* yang akan menyebabkan limfosit mengalami kematian dan kadarnya menjadi rendah atau disebut limfopenia (Wiersinga et al., 2020; Yang et al., 2020).

Kedua, terjadi peningkatan neutrofil, dikarenakan kondisi limfopenia yang sudah dijelaskan tadi, produksi neutrofil menjadi meningkat (Yang et al., 2020). Ketiga, terjadi badai sitokin, hal ini terjadi karena saat terinfeksi SARS-CoV-2, sel T CD4⁺ diaktivasi secara cepat menjadi sel T helper dan akan mensekresi *Granulocyte*

Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF), hal ini akan mengaktifkan monosit $CD14^+CD16^+$ dengan kadar IL-6 yang tinggi dan akan mempercepat inflamasi (Yang et al., 2020). Selain itu interaksi antara sel imun akan meningkatkan monosit $CD14^+IL-1\beta^+$ dan akan meningkatkan produksi $IL-1\beta^+$, diantara sitokin-sitokin tersebut yang paling berperan dalam badai sitokin adalah IL-6 (Yang et al., 2020).

2.2 NLR (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio*)

2.2.1 Definisi

Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan salah satu rasio perhitungan yang sering digunakan sebagai salah satu indikator terjadinya respon inflamasi (Forget et al., 2017). Pemeriksaan NLR dilakukan dengan mengambil darah perifer dari pasien lalu menghitung jenis sel darah putih atau disebut sebagai *White Blood Count Differential*, hasil hitung jenis sel darah putih biasanya dicantumkan dalam bentuk presentase atau disebut *relative differential count* lalu jika hasilnya melebihi atau kurang dari batas normal maka perlu dicari lebih detail dengan menggunakan perhitungan agar diketahui *absolute differential count* (Ciccullo et al., 2020; Keohane et al., 2020).

Perhitungan NLR dilakukan dengan membagi antara hitung neutrofil absolut dengan hitung limfosit absolut agar didapatkan perbandingan antara Neutrofil dan Limfosit (Ciccullo et al., 2020;

Keohane et al., 2020). Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Forget *et al.*, (2017) orang dewasa yang sehat memiliki kadar NLR normal berkisar antara 0,78 hingga 3,53 (Forget et al., 2017).

2.2.2 Peran Neutrofil terhadap Inflamasi secara Umum

Neutrofil merupakan salah satu sel darah putih polimorfonuklear, memiliki jumlah yang banyak yaitu kurang lebih diproduksi di sumsum tulang sebesar 10^{11} sel per hari, karena jumlahnya yang banyak membuat sel neutrofil melimpah di sirkulasi tubuh yang normal hanya beberapa jam diantara 6-12 jam lalu akan menuju ke jaringan (Rosales, 2018). Fungsi dari neutrofil selain sebagai mediator inflamasi juga berfungsi sebagai respon imun (Rosales, 2018). Sebagai respon imun pada umumnya, neutrofil akan mencari tanda-tanda infeksi, jika terdapat infeksi, neutrofil akan merespon dengan menjebak dan membunuh patogen yang menyerang tubuh (Rosales, 2018). Sebagai mediator inflamasi, neutrofil akan merespon dengan memproduksi sitokin-sitokin dan kemokin dengan sel kekebalan lain untuk dapat menjalankan respon imun bawaan dan adaptif (Rosales, 2018).

2.2.3 Peran Neutrofil terhadap Inflamasi pada COVID-19

Pada infeksi SARS-CoV-2 kadar neutrofil menjadi meningkat, tidak hanya di daerah lokasi infeksi SARS-CoV yaitu di paru-paru. Tetapi juga terjadi peningkatan kadar neutrofil secara sistemik (Reusch et al., 2021). Hal tersebut dikarenakan terjadinya myelopoiesis secara emergensi, menyebabkan neutrofil yang ada di

peredaran darah tidak hanya neutrofil yang sudah matur namun juga terdapat proneutrofil dan preneutrofil (Reusch et al., 2021). Lalu, pada infeksi SARS-CoV-2 ini juga ditemukan klaster neutrofil matur yang menyerupai *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), setelah diteliti lebih lanjut ternyata MDSC dapat menghambat proliferasi sel limfosit T (Reusch et al., 2021).

2.2.4 Peran Limfosit terhadap Inflamasi secara Umum

Limfosit merupakan sel darah putih yang tidak memiliki granula, pada orang dewasa yang sehat, memiliki $0,5-1 \times 10^{12}$ limfosit (Abbas et al., 2016). Limfosit menghasilkan reseptor spesifik untuk antigen dan memediasi imunitas adaptif (Abbas et al., 2016). Sirkulasi limfosit yaitu melalui organ limfoid dan jaringan non limfoid yang akan mengenali antigen asing dan memulai sistem imun adaptif (Abbas et al., 2016).

Secara garis besar, terdapat 2 jenis sel limfosit : pertama adalah limfosit B, yaitu sel yang mampu menghasilkan antibodi sehingga merupakan mediator respon imun humoral (Abbas et al., 2016). Untuk dapat menghasilkan antibodi, limfosit B yang naif harus mengenali antigen terlarut atau antigen permukaan sel lalu berdiferensiasi menjadi sel limfosit B yang matur di sumsum tulang yang dapat menghasilkan antibodi (Abbas et al., 2016). Kedua adalah limfosit T, merupakan sel imun utama dalam respon imun seluler pada sistem imun adaptif, sel limfosit T matur di dalam organ timus.

Limfosit termasuk sel T helper (sel T CD4⁺), yang membantu produksi antibodi dan penghancuran mikroba (Abbas et al., 2016).

Selain itu, beberapa sel T CD4⁺ disebut sebagai limfosit T regulator karena termasuk dalam kelompok khusus yang fungsinya sebagai regulator atau membatasi dari respon imun (Abbas et al., 2016). Selanjutnya yaitu sel limfosit T sitotoksik atau sel T CD8⁺ yang fungsinya untuk melisis sel-sel yang mengandung mikroba intraseluler (Abbas et al., 2016).

2.2.5 Peran Limfosit terhadap Inflamasi pada COVID-19

Jika seseorang menderita COVID-19, sel limfosit T akan mengalami kelelahan dan mengeluarkan *Program Cell Death Protein-1* yang akan menyebabkan limfosit mengalami kematian dan kadarnya menjadi rendah atau disebut limfopenia (Wiersinga et al., 2020; Yang et al., 2020). Selain itu, dikarenakan ditemukan kluster neutrofil matur MDSC yang dapat menghambat proliferasi sel limfosit T (Reusch et al., 2021).

2.2.6 Faktor-Faktor yang Memengaruhi NLR

2.2.6.1 Infeksi Bakteri

Penelitian oleh Naess *et al.*, (2017) didapatkan bahwa pasien dengan demam tinggi dengan suspek bakteremia dan septikemia memiliki kadar NLR yang tinggi dan dapat membantu diagnosis sepsis (Naess et al., 2017). Lalu pada penelitian Russell *et al.*, (2019) ditemukan bahwa ditemukan peningkatan NLR pada pasien infeksi saluran kemih yang

disebabkan karena bakteri, masih pada penelitian yang sama pada penyakit endocarditis kadar NLR ditemukan meningkat dan dijadikan prediktor yang baik untuk mengetahui komplikasi yang dapat terjadi (Russell et al., 2019).

2.2.6.2 Trauma Luka Bakar

Pada pasien yang mengalami luka bakar, akan ditemukan peningkatan NLR karena respon inflamasi lokal di kulit yang mengalami luka bakar akan mengaktifasi inflamasi sistemik, sehingga kadar Neutrofil akan meningkat dan akan membuat kadar NLR juga meningkat (Ali, 2019).

2.2.6.3 STEMI

Ditemukan kadar NLR yang meningkat pada *ST-Elevated Myocardial Infarction* (STEMI) sehingga NLR dapat dijadikan sebagai gambaran prognosis serta memprediksi komplikasi pasien STEMI. Jika didapatkan $NLR \geq 7,46$ kemungkinan besar pasien STEMI prognosinya akan buruk, bahkan kematian (Gul et al., 2017). Penelitian yang dilakukan di tahun 2018 juga disimpulkan bahwa kadar NLR yang tinggi pada pasien STEMI menggambarkan tingkat mortalitas yang semakin meningkat (Park et al., 2018).

2.2.6.4 NSTEMI

Penelitian dilakukan oleh M. Gul et al., (2014), didapatkan hasil apabila terjadi peningkatan $NLR > 3,04$ pada pasien *Non ST-Elevated Myocardial Infarction* (NSTEMI)

maka didapatkan prognosis yang buruk dan meningkatnya mortalitas (Gul et al., 2014).

2.2.6.5 Stroke

Pada penderita stroke terjadi peningkatan kadar NLR, Peningkatan kadar NLR pada pasien penderita stroke dapat dijadikan sebagai prediktor independen mortalitas khususnya pada oklusi pembuluh darah besar (Goyal et al., 2018).

2.2.6.6 Keganasan/Kanker

Pada pasien kanker yang terinfeksi COVID-19, kadar $NLR \geq 7,9$ dan kadar $CRP \geq 34,62$ Zhou *et al.*, (2021) mengkategorikan kelompok risiko tinggi dengan mortalitas 50% (Zhou et al., 2021). Adapun tiga kategori kanker utama yang diteliti Zhou *et al.*, (2021) yaitu : kanker payudara, kanker paru-paru dan kanker kandung kemih (Zhou et al., 2021).

2.3 Hubungan NLR dengan Derajat Keparahan COVID-19

Baik buruknya sistem imun manusia dalam menjalankan tugasnya, dapat dilihat dari gejala infeksi SARS-CoV-2, pada penderita COVID-19 dengan gejala tidak parah, sistem imunnya dapat bekerja dengan baik sehingga dapat memerangi SARS-CoV-2 dengan baik (Bhardwaj et al., 2021). Namun, pada pasien COVID-19 dengan gejala parah, sistem imunnya sedang terganggu dan menyebabkan reaksi inflamasi yang sangat berlebihan

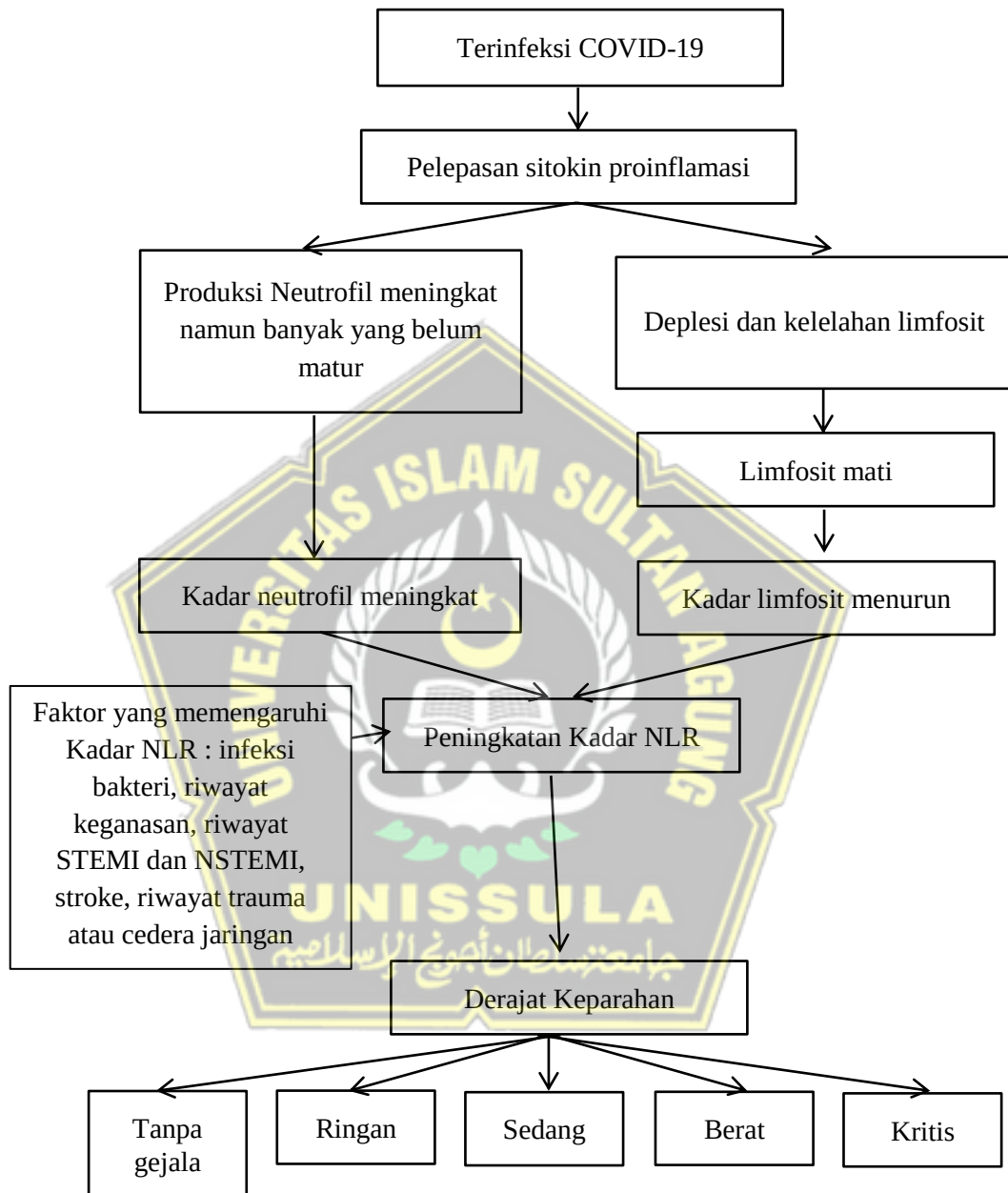
dan dapat mengakibatkan perubahan dari fungsi imun bawaan dan imun adaptif (Bhardwaj et al., 2021).

Ketika terjadi inflamasi yang berlebihan, akan terjadi myelopoiesis yang berlebihan sehingga neutrofil matur, preneutrofil, proneutrofil akan menuju ke peredaran darah sehingga kadar neutrofil menjadi meningkat (Reusch et al., 2021). Sedangkan kadar limfosit akan menurun sehingga terjadi limfopenia yaitu kadar limfosit $<1 \times 10^9/L$ yang dikarenakan terjadi kelelahan pada sel limfosit T sehingga terjadi pengeluaran *Program Cell Death Protein-1* yang akan menyebabkan limfosit mengalami kematian (Wiersinga et al., 2020; Yang et al., 2020).

Sedangkan pada sel limfosit B kadarnya bisa tetap dalam keadaan normal atau bisa terjadi adanya peningkatan karena terjadi penurunan yang tajam pada sel limfosit T (Ni et al., 2021). Keadaan limfopenia tersebut, dapat dijadikan sebagai tingkat mortalitas dan keparahan COVID-19 (Ni et al., 2021). Pada pasien COVID-19 dengan gejala tidak parah dan dilakukan terapi, kadar limfositnya akan meningkat secara perlahan dan kadarnya lebih tinggi dari pada pasien COVID-19 dengan gejala yang parah (Ni et al., 2021).

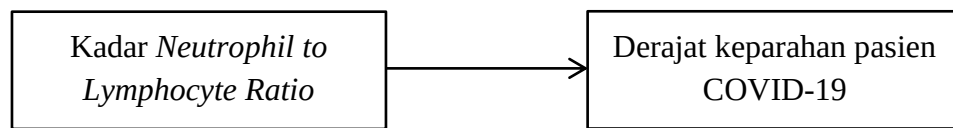
Dari hal yang sudah disebutkan, *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* tidak hanya dapat menjadi rasio perhitungan yang baik untuk memprediksi derajat keparahan pasien COVID-19 tetapi dapat digunakan juga untuk memprediksi mortalitasnya (Li et al., 2020)

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar NLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dan menggunakan rancangan penelitian *cross sectional*.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Kadar *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR).

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Derajat keparahan pasien COVID-19.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) COVID-19

Kadar NLR adalah rasio atau perbandingan dari banyaknya jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit.

Pada penelitian ini, kadar NLR bersumber dari rekam medis pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang, yang dikelompokkan menjadi :

1. Normal : hasil 0–3,5
2. Kenaikan ringan : hasil 3,5-7
3. Kenaikan sedang : hasil 7-10
4. Kenaikan tinggi : hasil >10

(Andiani et al., 2022)

Satuan NLR adalah persentase (%).

Skala data menggunakan skala ordinal.

3.2.2.2 Derajat Keparahan COVID-19

Tingkat keparahan COVID-19 diambil dari rekam medis pasien rawat inap di RSI Sultan Agung Semarang. Pembagian derajat keparahan COVID-19 berdasarkan pada sumber Burhan et al., (2022) adalah pembagian tingkat keparahan COVID-19 yang bisa dilihat dari tanda dan gejala pasien remaja atau dewasa, kemudian data tersebut akan dikelompokkan menjadi :

1. Ringan : Pasien menunjukkan demam, batuk, kelelahan, sesak napas, dan mialgia, disertai gejala seperti sakit tenggorokan, sakit kepala, diare, anosmia, dan ageusia.
2. Sedang : Pasien menunjukkan gejala pneumonia (batuk, demam, napas cepat, sesak napas) tetapi tidak menunjukkan gejala yang parah, dengan $SpO_2 \geq 93\%$ di udara ruangan.
3. Berat/kritis : Pasien dengan gejala pneumonia, laju pernapasan > 30 /menit, distress berat, $SpO_2 < 93\%$, atau ARDS, sepsis, atau syok sepsis (Burhan et al., 2022)

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

3.3.1.1 Populasi Target

Populasi target adalah pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.

3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi penelitian meliputi pasien COVID-19 yang dirawat di RS Islam Sultan Agung Semarang, pada bulan April 2020 hingga April 2021.

3.3.2 Sampel

Sampel diambil secara konsekutif sampling dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 berusia ≥ 18 tahun dirawat di RSI Sultan Agung Semarang.
2. Rekam medis lengkap meliputi nomor registrasi, jenis kelamin, dan usia, derajat keparahan COVID-19, dan hasil pemeriksaan laboratorium NLR

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien terdapat penyakit infeksi bakteri.
2. Pasien terdapat riwayat keganasan.
3. Pasien terdapat riwayat STEMI dan NSTEMI
4. Pasien terdapat penyakit stroke
5. Pasien terdapat riwayat trauma/cedera jaringan (luka bakar)

3.3.2.3 Besar Sampel

Sampel didasarkan pada populasi yang memenuhi syarat, dikutip dari Dahlan, (2017) rumus besar sampel yang digunakan apabila menggunakan desain penelitian korelasi analitik dengan skala data ordinal-ordinal, sebagai berikut (Dahlan, 2017):

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

Keterangan :

n = jumlah subjek yang diperlukan

$Z\alpha$ = deviat baku dari alpha (1,645)

α = kesalahan tipe 1 (5%)

$Z\beta$ = deviat baku dari beta (1,282)

β = kesalahan tipe II (10%)

$\ln$ = log dari bilangan natural

r = eksponensial korelasi (0,48)

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

$$n = \left(\frac{1,645 + 1,282}{0,5 \ln \left[\frac{1+0,48}{1-0,48} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,927}{0,5 \ln \left[\frac{1,48}{0,52} \right]} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,927}{0,5 \ln(1,045968555)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,927}{0,4236489301} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,927}{0,5229842776} \right)^2 + 3$$

$$n = 31,32 + 3$$

$$n = 34,32$$

Dari hasil perhitungan besar sampel diatas yang dibulatkan, maka besar sampel minimal yang diperlukan adalah 34 sampel.

3.4 Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan data sekunder rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan April 2020 hingga April 2021.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian bersumber dari rekam medis pasien rawat inap COVID-19, periode April 2020 hingga April 2021, meliputi rincian pasien, hasil PCR COVID-19, diagnosis keparahan, dan kadar NLR.

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Perencanaan Penelitian

Dimulai dengan mencari ide dan perumusan masalah, lalu melakukan studi pendahuluan dari penelitian sebelumnya, setelah itu membuat proposal penelitian. Selanjutnya mengajukan proposal penelitian supaya disetujui oleh Dosen Pembimbing I dan II.

3.5.2 Pelaksanaan Penelitian

1. Setelah proposal disetujui, mengajukan surat penelitian dan perizinan *ethical clearance* mengenai penelitian yang akan dilakukan.
2. Pemberian izin penelitian dan *ethical clearance* untuk melakukan penelitian.
3. Mengumpulkan data dari rekam medis.
4. Menyortir dan mencatat data berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
5. Analisis data NLR dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien rawat inap.

3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

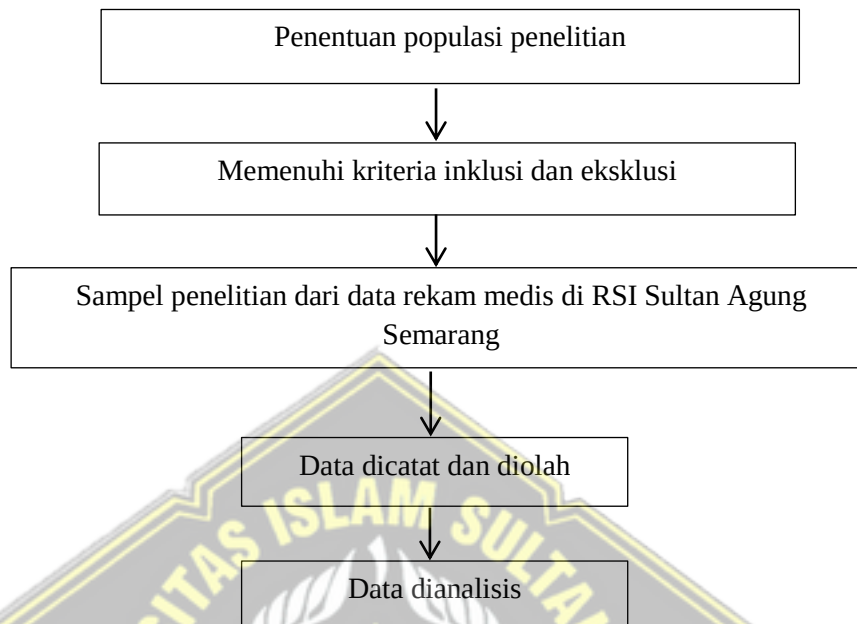
3.6.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSI Sultan Agung Semarang.

3.6.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2024 sampai dengan Desember 2024.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8 Analisis Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini akan dianalisis bivariat menggunakan uji korelasi *Spearman* karena variabel bebas yaitu *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* mempunyai skala data ordinal dan variabel tergantung derajat keparahan COVID-19 mempunyai skala data ordinal. Setelah itu dapat diketahui seberapa erat hubungan korelasi kedua variabel dilihat dari koefisien korelasi (r). Menurut Dahlan, (2017) nilai koefisien korelasi (r) sebagai berikut:

- a. 0,00 – 0,199 : keeratan sangat lemah
- b. 0,20 – 0,399 : keeratan lemah
- c. 0,40 – 0,599 : keeratan sedang
- d. 0,60 – 0,799 : keeratan kuat
- e. 0,80 – 1,000 : keeratan sangat kuat (Dahlan, 2017).

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Analisis Univariat

Pengambilan data rekam medis telah dilakukan pada tanggal 19 November 2024 sampai dengan 5 Desember 2024 di RSI Sultan Agung Semarang. Subyek dipilih berdasarkan konfirmasi COVID-19 melalui tes PCR yang dirawat inap di bulan April 2020 – April 2021 di RSI Sultan Agung Semarang. Pasien dengan komorbid yang merupakan kriteria eksklusi tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Dari langkah-langkah tersebut, telah didapatkan sebanyak 39 pasien yang menjadi subjek pada penelitian ini. Karakteristik Subjek Penelitian tersaji pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Kadar NLR	39	100
Normal	16	41,03
Kenaikan Ringan	8	20,51
Kenaikan Sedang	9	23,08
Kenaikan Tinggi	6	15,38
Derajat	39	100
Keparahan		
Ringan	21	53,85
Sedang	7	17,95
Berat/Kritis	11	28,21
Jenis Kelamin	39	100
Perempuan	17	43,59
Laki-laki	22	56,41

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia	39	100
< 50 tahun	20	51,28
≥ 50 tahun	19	48,72
Komorbid	39	100
Diabetes Melitus	2	5,13
Hipertensi	6	15,38
Diabetes melitus dan hipertensi	7	17,95
Tanpa Komorbid	24	61,54

Dari 39 subjek penelitian, didapatkan sejumlah 16 pasien COVID-19 memiliki kadar NLR dengan kategori normal (41,03%), 8 pasien termasuk kedalam kategori kenaikan ringan (20,51%), 9 pasien dengan kategori kenaikan sedang (23,08%), dan 6 pasien mengalami kenaikan berat (15,38%). Terdapat 21 pasien yang memiliki derajat keparahan ringan (53,85%), 7 pasien mengalami derajat keparahan sedang (17,95%), dan 11 pasien dengan derajat keparahan berat/kritis (28,21%). Subjek penelitian ini lebih banyak laki-laki dengan proporsi 22/39 serta persentase (56,41%), sedangkan jenis kelamin perempuan memiliki proporsi 17/39 dengan presentase (43,59%).

Persentase usia subjek penelitian yang berusia kurang dari 50 tahun yaitu 20 dengan persentase (51,28%) dan 19 pasien yang memiliki usia ≥ 50 tahun dengan persentase (48,72%). Terdapat 2 pasien memiliki komorbid diabetes melitus (5,13%), 6 pasien dengan komorbid hipertensi (15,38%), 7 pasien memiliki

komorbid diabetes melitus dan hipertensi (17,95%) dan 24 pasien tanpa komorbid (61,54%).

Tabel 4.2. Rerata Dan Median Kadar NLR Serta Derajat Keparahan

Variabel	Rerata ($\pm$ SD)	Median (Min-maks)
Kadar NLR (%)	5,84 ($\pm$ 4,56 SD)	4,20 (9,00-16,50)
Derajat Keparahan	93,54 ($\pm$ 6,66 SD)	96 (70-100)

Berdasarkan tabel 4.2. di atas, didapatkan data kadar NLR pada subjek penelitian bervariasi rerata 5,84 ($\pm$ 4,56 SD) dan median 4,20 (9,00-16,50). Derajat keparahan pada subjek penelitian memiliki rerata 93,54 ($\pm$ 6,66 SD) dengan median 96 (70-100).

4.1.2. Analisis Bivariat

Korelasi antara kenaikan kadar NLR dengan derajat keparahan dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* dan didapatkan nilai signifikansi $p=0,00$. Dilihat dari hasil analisis tersebut dikarenakan $p<0,05$ dan hipotesis diterima, terdapat hubungan antara kadar NLR dengan derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang. Kemudian untuk hasil analisis keeratan korelasi didapatkan nilai koefisien korelasi $(r)=0,734$ sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua variabel memiliki keeratan hubungan kuat (0,60 – 0,799) (Dahlan, 2017). Hasil analisis bivariat, berupa korelasi antara

kenaikan kadar NLR dengan Derajat keparahan tersaji dalam tabel 4.3. pada halaman selanjutnya.

Tabel 4.3. Korelasi antara Kenaikan Kadar NLR dengan Derajat Keparahan

		Kenaikan Kadar NLR				<i>r</i>	<i>p</i>
		Normal	Ringan	Sedang	Tinggi		
Derajat Keparahan	Ringan	14	5	2	0	0,734	0,00*
	Sedang	2	2	2	1		
	Berat/Kritis	0	1	5	5		

Korelasi antara derajat keparahan ringan dengan kenaikan kadar NLR normal memiliki hasil yang paling tinggi dari yang lain yaitu sebesar 14 pasien. Terdapat 2 pasien berturut-turut pada hubungan derajat keparahan ringan dengan kenaikan NLR sedang; derajat keparahan sedang dengan kenaikan kadar NLR normal, ringan, dan sedang. Derajat keparahan sedang dengan kenaikan kadar NLR tinggi ada 1 pasien, hal tersebut sama dengan derajat keparahan berat/kritis dengan kenaikan kadar NLR ringan. Tidak ada pasien pada korelasi antara derajat keparahan ringan dengan kenaikan kadar NLR yang tinggi dan korelasi derajat keparahan berat/kritis dengan kenaikan kadar NLR normal. Derajat keparahan berat/kritis dengan kenaikan kadar NLR sedang dan tinggi memiliki jumlah yang sama yaitu 5 pasien.

4.2. Pembahasan

Pada penelitian ini terdapat kenaikan NLR pasien COVID-19 dengan kadar NLR yang memiliki rerata $5,84 (\pm 4,56 \text{ SD})$ dan median $4,20 (9,00-16,50)$ serta derajat keparahan $93,54 (\pm 6,66 \text{ SD})$ dan median $96 (70-100)$ hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa menurut Li *et al.*, (2020) dalam studi literatur meta-analisisnya didapatkan bahwa NLR memiliki nilai prediktif yang dapat dijadikan sebagai prognosis keparahan penyakit dan juga dapat memprediksikan mortalitas pasien yang terinfeksi COVID-19.

Penelitian menunjukkan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit pada pasien COVID-19, mengindikasikan peradangan dan kerusakan kekebalan (Mus *et al.*, 2020). Disregulasi imun berkontribusi terhadap peradangan, dengan NLR berfungsi sebagai prediktor peradangan dan penanda faktor risiko potensial (Li *et al.*, 2020). Penelitian oleh Fuad *et al.*, (2021) juga didapatkan kesimpulan yaitu kadar NLR yang meningkat, dapat membantu menilai derajat keparahan pasien COVID-19, memprediksi prognosis pasien (Fuad *et al.*, 2021).

Komorbid yang tidak termasuk kriteria eksklusi dapat diikutsertakan dalam penelitian ini, terdapat 2 pasien yang memiliki komorbid diabetes melitus (5,13%), 6 pasien dengan komorbid hipertensi (15,38%), 7 pasien memiliki komorbid diabetes melitus dan hipertensi (17,95%) dan 24 pasien tidak memiliki komorbid (61,54%).

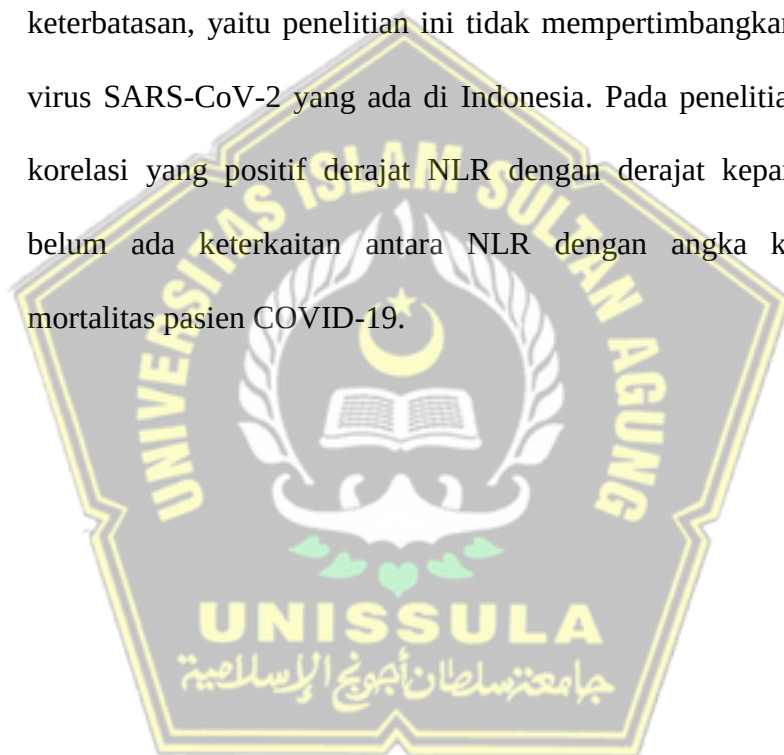
Hasil penelitian ini menunjukkan adanya korelasi antara tingkat NLR yang lebih tinggi dan tingkat keparahan COVID-19. Kedua variabel memiliki skala data ordinal sehingga analisis data penelitian dilakukan dengan melakukan uji korelasi nonparametrik *Spearman*. Dari analisis data penelitian tersebut, Nilai p sebesar 0,00 dan koefisien korelasi (r)=0,734 mengonfirmasi bahwa tingkat NLR yang lebih tinggi berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 yang lebih besar. Keeratan hubungan antara kenaikan kadar NLR dengan derajat keparahan adalah baik (0,60-0,79) (Dahlan, 2017).

Korelasi antara NLR dengan derajat keparahan dapat terjadi karena kadar neutrofil yang mengalami peningkatan disebabkan dari badai sitokin yang diakibatkan dari infeksi SARS-CoV-2 (Bhardwaj et al., 2021). Lalu, kadar limfosit mengalami penurunan karena SARS-CoV-2 membuat sistem inflamasi sistemik teraktivasi berlebihan sehingga sel limfosit T akan mengalami kelelahan dan akan mengalami kematian (Wiersinga et al., 2020; Yang et al., 2020). Peningkatan neutrofil menandakan peradangan dan penurunan limfosit menunjukkan kerusakan kekebalan (Mus et al., 2020).

Penelitian menggambarkan nilai NLR pada pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang didapatkan dari 39 pasien, 22 pasien COVID-19 yang berjenis kelamin laki-laki dan 17 pasien COVID-19 yang berjenis kelamin perempuan. Penelitian ini sejalan dengan Belice et al. (2020), menunjukkan NLR yang lebih tinggi pada pria (5,70%)

dibandingkan wanita (3,38%), kemungkinan disebabkan oleh perbedaan imunologi berdasarkan jenis kelamin (hormon, peran sosial, kromosom seks, variasi anatomi, dll) (Belice et al., 2020). Kromosom X dan hormon seks dapat melindungi wanita dari COVID-19 (Belice et al., 2020).

Peneliti menyadari bahwa penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu penelitian ini tidak mempertimbangkan jenis mutasi virus SARS-CoV-2 yang ada di Indonesia. Pada penelitian ini terdapat korelasi yang positif derajat NLR dengan derajat keparahan, namun belum ada keterkaitan antara NLR dengan angka kematian atau mortalitas pasien COVID-19.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Kadar NLR berhubungan dengan keparahan COVID-19 pada pasien rawat inap di RSI Sultan Agung Semarang saat masa pandemi ($p = 0,000$) dan korelasi positif dengan tingkat keparahan (r) = (0,734).
- 5.1.2. Prevalensi pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan, usia < 50 lebih banyak namun tidak berbeda terlalu jauh, pasien tanpa komorbid lebih banyak dibandingkan dengan pasien dengan komorbid.
- 5.1.3. Rerata kadar *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* pada penelitian ini adalah 5,84 ($\pm 4,56$ SD) dan rerata derajat keparahan adalah 93,54 ($\pm 6,66$ SD)

5.2. Saran

- 5.2.1 Dapat dilakukan penelitian selanjutnya yang mempertimbangkan mutasi virus SARS-CoV-2 dengan mengambil data sekunder.
- 5.2.2 Dibutuhkan penelitian lebih lanjut, mengenai pengaruh NLR terhadap mortalitas atau angka kematian pasien COVID-19 yang diambil dari data sekunder.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., 2016. *Immunologi Dasar Abbas*, 5th ed.
- Ali, C., 2019. Could neutrophil-to-lymphocyte ratio be a new mortality predictor value in severe burns? *J. Surg. Surg. Res.* 5, 026–028. <https://doi.org/10.17352/jssr.000063>
- Amanda, D.A., 2020. Rasio Neutrofil-Limfosit pada COVID-19; Sebuah Tinjauan Literatur. *Wellness Heal. Mag.* 2, 124–137.
- Andiani, F., Herawati, R., Triyani, Y., 2022. Correlation between NLR and PLR with the Severity of COVID-19 Inpatients. *Indones. J. Clin. Pathol. Med. Lab.* 29, 47–53. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v29i1.1924>
- Belice, T., Demir, I., Yüksel, A., 2020. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with covid-19. *Iran. J. Microbiol.* 12, 194–197. <https://doi.org/10.18502/ijm.v12i3.3235>
- Bhardwaj, A., Sapra, L., Saini, C., Azam, Z., Mishra, P.K., Verma, B., Mishra, G.C., Srivastava, R.K., 2021. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. *Int. Rev. Immunol.* 0, 1–36. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1883600>
- Booth, A., Reed, A.B., Ponzo, S., Yassaee, A., Aral, M., Plans, D., Labrique, A., Mohan, D., 2021. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 16, 1–30. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247461>
- Burhan, E., Susanto, A.D., Nasution, S.A., Eka, G., Pitoyo, W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D.A., Arif, S.K., 2022. *Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4*, 4th ed. Jakarta.
- Burhan, E., Susanto, A.D., Nasution, S.A., Ginanjar, E., Pitoyo, W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Arifa, D., Arif, S.K., Wulung, N.G.H.L., Adityaningsih, D., Syam, F., Rasmin, M., Rengganis, I., Sukrisman, L., Wiyono, W.H., Isbaniah, F., Elhidsi, M., Aniwidyaningsih, W., Handayani, D., Sugiri, J.R., Wahyudi, E.R., Mulansari, N.A., Juli, T., Tarigan, E., Muchtar, F., Rumende, C.M., Soeroto, A.Y., Triyono, A., Katu, S., Agustina, P., Puspitorini, D., Prasetya, I., Musbah, T., Pulungan, A.B., Pudjiadi, A.H., Sjakti, A., Yanuarso, P.B., Alam, A., Kaswandani, N., Putri, N.D., Kadafi, K.T., Roeslaini, R.D., Sambo, M., 2020. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3*, 3rd ed. Jakarta.

- Chandra, P., Roy, S., 2020. Diagnostic Strategies for COVID-19 and other Coronaviruses, Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Springer Singapore, Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-6006-4>
- Ciccullo, A., Borghetti, A., Zileri Dal Verme, L., Tosoni, A., Lombardi, F., Garcovich, M., Biscetti, F., Montalto, M., Cauda, R., Di Giambenedetto, S., 2020. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int. J. Antimicrob. Agents* 56, 106017. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106017>
- Dahlan, M.S., 2017. Multiaksial Statistik Diagnosis dan Multiaksial Substansi Diagnosis Pintu Gerbang Memahami Epidemiologi, Biostatistik, dan Metode Penelitian, 2nd ed. Epidemiologi Indonesia, Jakarta.
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J.P., Latinne, D., Van Pel, M.C., De Kock, M., 2017. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res. Notes* 10, 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- Fuad, M., Oehadian, A., Prihatni, D., Marthoenis, M., 2021. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *Althea Med. J.* 8, 1–6. <https://doi.org/10.15850/amj.v8n1.2255>
- Goyal, N., Tsivgoulis, G., Chang, J.J., Malhotra, K., Pandhi, A., Ishfaq, M.F., Alsbrook, D., Arthur, A.S., Elijevich, L., Alexandrov, A. V., 2018. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes. *Stroke* 49, 1985–1987. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021477>
- Gul, M., Uyarel, H., Ergelen, M., Ugur, M., Isik, T., Ayhan, E., Turkkan, C., Aksu, H.U., Akgul, O., Uslu, N., 2014. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in clinical outcomes of non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: A 3-year follow-up. *Clin. Appl. Thromb.* 20, 378–384. <https://doi.org/10.1177/1076029612465669>
- Gul, U., Hussain, S., Munir, R., Kayani, A.M., 2017. Neutrophil lymphocyte ratio: A prognostic marker in acute ST elevation myocardial infarction. *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan* 27, 4–7. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20211485>
- Karimi Shahri, M., Niazkar, H.R., Rad, F., 2021. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. *Int. J. Lab. Hematol.* 43, 160–168. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13412>
- Kelada, M., Anto, A., Dave, K., Saleh, S.N., 2020. The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus* 12. <https://doi.org/10.7759/cureus.10114>

- Keohane, E.M., Otto, C.N., Walenga, J.M., 2020. Rodak's Hematology, 6th ed. Canada.
- 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. *Crit. Care* 24, 647. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>
- Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, Xiaojing, Zhou, G., Zhang, T., Li, B., Wang, Y., Chen, Z., Wang, Xianbo, 2020. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J. Transl. Med.* 18, 206. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- Mahase, E., 2020a. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ* 370, 9–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2815>
- Mahase, E., 2020b. Covid-19: Why are age and obesity risk factors for serious disease? *BMJ* 371, m4130. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4130>
- Mus, R., Thaslife, T., Abbas, M., Sunaidi, Y., 2020. Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *J. Kesehat. Vokasional* 5, 242. <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>
- Naess, A., Nilssen, S.S., Mo, R., Eide, G.E., Sjursen, H., 2017. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection* 45, 299–307. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0972-1>
- Nalbant, A., Kaya, T., Varim, C., Yaylaci, S., Tamer, A., Cinemre, H., 2020. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev. Assoc. Med. Bras.* 66, 746–751. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.746>
- Ni, Y., Alu, A., Lei, H., Wang, Y., Wu, M., Wei, X., 2021. Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of COVID-19. *Mol. Biomed.* 2, 1–26. <https://doi.org/10.1186/s43556-020-00015-y>
- Park, J.S., Seo, K.W., Choi, B.J., Choi, S.Y., Yoon, M.H., Hwang, G.S., Tahk, S.J., Shin, J.H., 2018. Importance of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Med. (United States)* 97. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013471>
- Qu, J.M., Cao, B., Chen, R.C., 2021. COVID-19: The Essentials of Prevention and Treatment. Elsevier Science.

- Reusch, N., De Domenico, E., Bonaguro, L., Schulte-Schrepping, J., Baßler, K., Schultze, J.L., Aschenbrenner, A.C., 2021. Neutrophils in COVID-19. *Front. Immunol.* 12, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652470>
- Rosales, C., 2018. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front. Physiol.* 9, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
- Russell, C.D., Parajuli, A., Gale, H.J., Bulteel, N.S., Schuetz, P., de Jager, C.P.C., Loonen, A.J.M., Merikoulias, G.I., Baillie, J.K., 2019. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 78, 339–348. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>
- WHO, 2020. Timeline of WHO's response to COVID-19 [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline> (accessed 2.11.21).
- Wiersinga, W.J., 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. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 324, 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., Zhang, Y., 2020. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.* 5, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>
- Zhou, Y., Yang, Q., Ye, J., Wu, X., Hou, X., Feng, Y., Luo, B., Li, J., Yang, G., Li, Lingchen, Yang, X., Wang, B., Zhao, S., Li, Li, Li, Q., Xu, Z., Wu, H., Sun, J., 2021. Clinical features and death risk factors in COVID-19 patients with cancer: a retrospective study. *BMC Infect. Dis.* 21, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06495-9>