HUBUNGAN KADAR NLR DAN CRP DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19 DI RSUD DRS. H. AMRI TAMBUNAN

SKRIPSI

Oleh :

RAHMATUL AL KHOIRIYAH

1808260029

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2022

HUBUNGAN KADAR NLR DAN CRP DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19 DI RSUD DRS. H. AMRI TAMBUNAN

Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

RAHMATUL AL KHOIRIYAH
1808260029

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2022

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rahmatul Al Khoiriyah

NPM : 1808260029

Judul Skripsi : **Hubungan Kadar NLR dan CRP dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 di RSUD Drs.H. Amri Tambunan**

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 25 Juli 2022

Rahmatul Al Khoiriyah

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488 Website : www.umsu.ac.id E-mail : rektor@umsu.ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Rahmatul Al Khoiriyah

NPM : 1808260029

Judul : Hubungan Kadar NLR Dan CRP Dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 di RSUD Drs.H. Amri Tambunan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI
Pembimbing,

(dr. Asri Ludin Tambunan, M Ked (PD), Sp. PD-KGEH FINASIM)
NIDK : 889423419

Penguji 1

(dr. Ance Roslina, M.Kes)

Penguji 2

(dr. Des Suryani, M. Biomed)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
NIDN : 0106098201

Ketua Prodi Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 25 Juli 2022

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

KATA PENGANTAR

Assalamua'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala,* karena rahmat dan hidayah-Nya la penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Hubungan Kadar NLR dan CRP dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan". Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan alam Nabi Muhammad Shalallahu 'Alaihi Wassalam, yang telah membawa zaman jahiliyah menuju ke zaman yang penuh ilmu pengetahuan.

Dalam penyusunan skripsi ini, tentunya penulis banyak menemui hambatan dan kendala. Namun berkat bantuan, bimbingan dan kerja sama yang ikhlas dari berbagai pihak, akhirnya skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini pula, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. Bapak dr. Asri Ludin Tambunan, M Ked (PD), Sp. PD FINASIM selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Ance Roslina, M Kes selaku Penguji I saya. Terima kasih atas waktu, ilmu, serta masukan yang berharga hingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
5. Ibu Des Suryani, M Biomed selaku Penguji II saya. Terima kasih atas waktu, ilmu, serta masukan yang berharga hingga skripsi ini terselesaikan dengan sangat baik.
6. Kedua orang tua saya ayahanda Abdul Rahman, ibunda Nurhayati dan keluarga lainnya yang senantiasa mendoakan penulis setiap saat serta selalu

memberikan motivasi dan dukungan selama proses penyelesaian pendidikan dokter.

7. Teman-teman saya Rahmi Anisya, Sonia, Indira, Helvi, Putri syahri, Ayu, Nurul, Suci, Hardianti.

Semoga Allah *Subhanahu Wata'ala* membalas semua kebaikan kepada pihak yang telah membantu. Penulis juga mengetahui bahwa skripsi ini tidaklah sempurna. Namun penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Medan, 25 Juli 2022

Penulis,

Rahmatul Al Khoiriyah

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rahmatul Al Khoiriyah

NPM : 1808260029

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul **"Hubungan Kadar NLR Dan CRP Dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 Di RSUD Drs.H. Amri Tambunan"**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data *(database)*, merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta, dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 25 Juli 2022

Yang Menyatakan

Rahmatul Al Khoiriyah

Abstrak

Coronavirus (CoV) dengan genus yang sama juga dikaitkan dengan wabah penyakit yang terjadi pada tahun 2002 dan 2012 di Asia Timur dan Timur Tengah yang dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome (*MERS). Subkelompok pasien dengan COVID-19 yang parah dapat memiliki disregulasi respon imun yang memungkinkan berkembangnya hiperinflamasi virus. Biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19 yaitu *Neutrophil Lympocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP).**Tujuan Umum:** Mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. **Metodelogi:** Desain penelitian ini analitik observasional dengan desain *cross sectional* dimana pengambilan data hanya diambil satu kali pengambilan. Dengan pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dimana pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian untuk menganalisis hubungan NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. **Hasil:** Terdapat hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan COVID-19 dengan *p-value* 0.001 ($p<0.05$). Inflamasi yang dipicu karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit dan potensi dalam mendeteksi kerusakan jaringan CRP dinilai dapat melihat tingkat keparahan COVID-19 **Kesimpulan:** Penilaian rasio neutrofil-limfosit dapat meningkatkan evaluasi untuk pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan rasio neutrofil-limfosit dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien COVID-19. Selain itu, peningkatan kadar C-Reactive Protein (CRP) memiliki hubungan yang bermakna dengan klinis pasien COVID-19 yang artinya semakin tinggi kadar C-Reactive Protein (CRP) maka klinis pasien COVID-19 tergolong berat.

Kata Kunci: Rasio Neutrofil Limfosit, C-Reactive Protein, COVID-19.

Abstract

Coronavirus (CoV) of the same genus was also associated with disease outbreaks that occurred in 2002 and 2012 in East Asia and the Middle East known as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). A subgroup of patients with severe COVID-19 may have a dysregulated immune response that allows the development of viral hyperinflammation. Biomarkers that are in circulation can represent inflammatory and immune status that can be useful as potential predictors for the prognosis of COVID-19 patients, namely Neutrophil Lympocyte Ratio (NLR) and C-Reactive Protein (CRP). ***General Objective:*** *To determine the relationship between NLR and CRP levels with the severity of Covid-19 patients at Drs. H. Amri Tambunan.* ***Methodology:*** *This research design is analytic observational with a cross sectional design where data collection is only taken once. By taking the sample using consecutive sampling where the sample selection by determining the subject that meets the research criteria is included in the study to analyze the relationship between NLR and CRP with the severity of COVID-19 patients at RSUD Drs. H. Amri Tambunan.* ***Results:*** *There is a relationship between NLR and CRP levels with the severity of COVID-19 with a p-value of 0.001 ($p<0.05$). Inflammation triggered by the virus increases the neutrophil-lymphocyte ratio and the potential for detecting tissue damage CRP is assessed according to the severity of COVID-19.* ***Conclusion:*** *Assessment of the neutrophil-lymphocyte ratio can improve evaluation for COVID-19 patients. Therefore, the use of the neutrophil-lymphocyte ratio can be recommended to assess the prognosis, evaluate the degree of disease based on the clinical symptoms of the patient and determine the appropriate treatment for COVID-19 patients. In addition, increased levels of C-Reactive Protein (CRP) have a significant relationship with clinical COVID-19 patients, which means that the higher levels of C-Reactive Protein (CRP), the clinical course of COVID-19 patients is classified as severe.*

Keywords: Neutrophil Lymphocyte Ratio, C-Reactive Protein, COVID-19.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS ..... **ii**
HALAMAN PENGESAHAN ..... **iii**
KATA PENGANTAR ..... **iii**
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ..... **vi**
ABSTRAK ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
DAFTAR ISI ..... **ix**
DAFTAR SINGKATAN ..... **xii**
DAFTAR TABEL ..... **xiii**
DAFTAR GAMBAR ..... **xiv**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **xv**

BAB 1 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 Bagi Peneliti 4
1.4.2 Bagi Institusi 4
1.4.3 Bagi Masyarakat 4
1.5 Hipotesis 5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA **6**
2.1 COVID-19 6
2.1.1 Definisi 6
2.1.2 Epidemiologi 6
2.1.3 Struktur Covid-19 7
2.1.4 Patogenesis 7
2.1.5 Manifestasi Klinis 9
2.1.6 Derajat Covid-19 10
2.1.7 Penyakit Komorbid 11
2.2 *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) 13
2.2.1 Definisi 13
2.2.2 Mekanisme Kerja 13
2.2.3 Metode Pemeriksaan 14

2.2.4 Signifikansi Klinis 14
2.3 *C-Reactive Protein* (CRP) 14
2.3.1 Definisi 14
2.3.2 Mekanisme Kerja 15
2.3.3 Metode Pemeriksaan 15
2.3.4 Signifikansi Klinis 16
2.4 Hubungan Kadar NLR dan CRP Dengan Tingkat Keparahan COVID-19 16
2.5 Kerangka Teori 17
2.6 Kerangka Konsep 17

BAB 3 METODE PENELITIAN 18
3.1 Definisi Operasional 18
3.2 Jenis Penelitian 19
3.3 Waktu dan Tempat 19
3.3.1 Waktu Penelitian 19
3.3.2 Tempat Penelitian 19
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian 20
3.4.1 Populasi Penelitian 20
3.4.2 Sampel Penelitian 20
3.4.3 Besar Sampel 20
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 21
3.6 Identifikasi Variabel 21
3.7 Teknik Pengumpulan Data 22
3.8 Pengolahan dan Analisis Data 22
3.8.1 Pengolahan Data 22
3.8.2 Analisis Data 22
3.9 Kerangka Kerja 23

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN 24
4.1 Hasil Penelitian 24
4.1.1 Karakteristik Sampel 24
4.1.1.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian 24
4.1.1.2 Kadar NLR Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 25
4.1.1.3 Kadar CRP Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 26
4.1.2 Analisis Bivariat 26
4.1.2.1 Hubungan antara NLR dan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 di RSUD Drs.H. Amri Tambunan 27
4.1.2.2 Hubungan antara CRP dan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 di RSUD Drs.H. Amri Tambunan 27

4.2 Pembahasan 28
4.2.1 Karakteristik Demografi Pasien 28
4.2.2 Hubungan Kadar NLR dan CRP dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 30

BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN 32
5.1 Kesimpulan 32
5.2 Saran 32

DAFTAR PUSTAKA 33

DAFTAR SINGKATAN

Cov	Coronavirus
SARS	*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
MERS	*Middle East Respiratory Syndrome*
SARS-CoV-2	*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2*
COVID-19	*Coronavirus Disease 2019*
WHO	*World Health Organization*
CRP	*C-Reactive Protein*
NLR	*Neutrophil Lympocyte Ratio*
ACE2	*Angiotensin Converting Enzyme 2*
ARDS	*Acute Respiratory Distress Syndrome*
IL-1β	*Interleukin-1 beta*
IFN-ϒ	*Interferon-gamma*
IP10	*Inducible Protein*
MCP1	*Monocyte Chemoatractant Protein 1*

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Defenisi Operasional. 18
Tabel 3.2 Waktu Penelitian 19
Tabel 4.1 Data Karakteristik Dasar Subjek Penelitian 24
Tabel 4.2 Kadar NLR Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 25
Tabel 4.3 Kadar CRP Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 26
Tabel 4.4 Hubungan antara NLR dan Tingkat Keparahan 27
Tabel 4.5 Hubungan antara CRP dan Tingkat Keparahan 27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Coronavirus 7
Gambar 2.2 Patogenesis Covid-19 9
Gambar 2.3 Kerangka Teori 17
Gambar 2.4 Kerangka Konsep 17
Gambar 3.1 Kerangka Kerja 23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 *Etichal Clearance* 37
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian..... 38
Lampiran 3 Hasil Penelitian..... 39
Lampiran 4 Dokumentasi..... 44
Lampiran 5 Daftar Riwayat Hidup Peneliti 45
Lampiran 6. Artikel Penelitian..... 46

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada akhir 2019 muncul, untuk pertama kalinya dunia diperkenalkan dengan virus baru yang ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada tanggal 12 Desember 2019 yaitu novel coronavirus (2019-nCoV). Komite Internasional Taksonomi Virus kemudian mengubah istilah 2019-CoV menjadi SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) dan penyakitnya yang disebut dengan COVID-19. SARS-CoV-2 merupakan jenis virus yang berasal dari famili *coronaviridae* dan genus *betacoronavirus*.[1] *Coronavirus* (CoV) dengan genus yang sama juga dikaitkan dengan wabah penyakit yang terjadi pada tahun 2002 dan 2012 di Asia Timur dan Timur Tengah yang dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome (*MERS).[1]

Pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) secara resmi menetapkan wabah global COVID-19 sebagai pandemik. Menurut data COVID-19 dari Pusat Sains dan Teknik Sistem di Universitas Johns Hopkins, per tanggal 16 September 2021, lebih dari 2 ratus juta kasus COVID-19 yang telah dilaporkan di 216 negara dan wilayah dari enam benua, dan lebih dari 4.663.851 pasien meninggal.[2] Ketika sumber daya perawatan kesehatan kewalahan terjadi kematian yang tinggi. Amerika Serikat adalah negara dengan jumlah kasus terbanyak.[3]

Pada tanggal 7 September 2021 kasus konfirmasi positif COVID-19 di dunia dilaporkan sebanyak 221.134.742 kasus.[4] Sebesar 4-5% tingkat kematian akibat penyakit ini banyak terjadi pada kelompok usia di atas 65 tahun. Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia.[5] Kementerian Kesehatan Indonesia per tanggal 7 September 2021, melaporkan terdapat 4,1 juta positif dengan kematian mencapai 137.156.[6]

Provinsi Sumatera Utara per tanggal 17 September 2021 melaporkan kasus positif COVID-19 ialah sebanyak 3.905 kasus, di kota medan 1.442 kasus. Kabupaten Deli Serdang sebanyak 680 kasus.[7] Rumah Sakit Umum Deli Serdang merupakan Rumah Sakit Umum milik Pemerintah Kabupaten Deli Serdang, merupakan Pusat Rujukan Pelayanan dengan status Kelas B Pendidikan berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. RSUD merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien COVID-19 yang memiliki ruang khusus perawatan COVID-19 sebanyak 59 bed. Berdasarkan studi pendahuluan bahwa pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan periode Maret 2020 hingga Juli 2021 sebanyak 1.827 terkonfirmasi COVID-19 dengan rincian 152 pasien meninggal dan 1.675 pasien dikatakan sembuh.

Penyakit komorbid yang paling umum pada pasien COVID-19 adalah hipertensi dan diabetes yang dikaitkan dapat menyebabkan risiko kematian yang lebih tinggi. Hipertensi dan diabetes sebagai penyakit penyerta dapat disebabkan oleh induksi badai sitokin.[8] Pasien dengan infeksi COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan memiliki penyakit pernapasan dengan demam, batuk, dan sesak nafas. Masa inkubasi berkisar antara 2 hari hingga 2 minggu setelah paparan.[1] Subkelompok pasien dengan COVID-19 yang parah dapat memiliki disregulasi respon imun yang memungkinkan berkembangnya hiperinflamasi virus. Semua pasien dengan COVID-19 harus diskrining untuk hiperinflamasi menggunakan parameter laboratorium untuk menurunkan angka mortalitas.[9] Oleh karena itu, biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19 yaitu *Neutrophil Lympocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP).[10]

Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, dan faktor nekrosis tumor, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel. Selain itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler. Oleh karena itu, inflamasi

yang dipicu oleh virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memicu progresivitas COVID-19.[10] Penelitian yang dilakukan M.Fuad, dkk menunjukkan bahwa pasien dengan gejala sedang hingga berat memiliki rata-rata yang lebih tinggi dari persentase neutrofil dibandingkan dengan pasien dengan gejla ringan Covid-19.[11]

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein reaktan fase akut yang terutama diinduksi oleh aksi IL-6 pada gen yang bertanggung jawab untuk transkripsi *C-Reactive Protein* (CRP) selama fase akut dari proses inflamasi/infeksi.[12] Tingkat protein C-reaktif dapat mencerminkan tingkat berat penyakit dan digunakan sebagai indikator utama untuk pemantauan penyakit.[13]

Penilaian rasio neutrofil-limfosit dapat meningkatkan evaluasi untuk pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan rasio neutrofil-limfosit dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien COVID-19. Selain itu, peningkatan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) memiliki hubungan yang bermakna dengan klinis pasien COVID-19 yang artinya semakin tinggi kadar *C-Reactive Protein* (CRP) maka klinis pasien COVID-19 tergolong berat. Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kadar *Neutrophil Lympocyte Ratio* (NLR) dan *Neutrophil Lympocyte Ratio* (CRP) dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik demografi dan klinis pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.
2. Untuk mengetahui proporsi tingkat keparahan pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.
3. Untuk mengetahui kadar NLR pada pasien Covid-19 sesuai dengan tingkat keparahan penyakitnya.
4. Untuk mengetahui kadar CRP pada pasien Covid-19 sesuai dengan tingkat keparahan penyakitnya.
5. Untuk mengetahui proporsi komorbid pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Dengan adanya penelitian ini dapat menambah pengetahuan pada peneliti mengenai hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien Covid-19.

1.4.2 Bagi Institusi

Sebagai bahan acuan atau bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberi pengetahuan kepada para pembaca dan masyarakat luas terutama mahasiswa kedokteran tentang hubungan kadar NLR dan CRP berdasarkan tingkat keparahan pasien Covid-19.

1.5 Hipotesis

Terdapat hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Definisi

COVID-19 adalah penyakit infeksi saluran napas akut yang disebabkan oleh coronavirus yang merupakan virus single stranded RNA yang berasal dari kelompok Coronaviridae yang termasuk dalam genus Betacoronavirus yang disebut juga SARS-CoV-2.[14,15] Penyebaran penyakit ini melalui tetesan pernapasan dari batuk dan bersin, yang dimana dapat menimbulkan gejala, mulai dari gejala ringan hingga berat. Gejala dapat muncul mulai 2-14 hari setelah terpapar virus.[16]

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit COVID-19 ini diawali dengan munculnya kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di kota Wuhan, China pada akhir Desember 2019 yang diduga berhubungan dengan pasar seafood di kota Wuhan. Pada tanggal 7 Januari 2020, pemerintah China kemudian mengumumkan bahwa penyebab kasus tersebut adalah *Coronavirus* jenis baru yang kemudian diberi nama SARS-CoV-2. Angka kematian bervariasi tergantung negara dan tergantung pada populasi yang terpapar, perkembangan wabahnya di suatu negara, dan ketersediaan pemeriksaan laboratorium.[17]

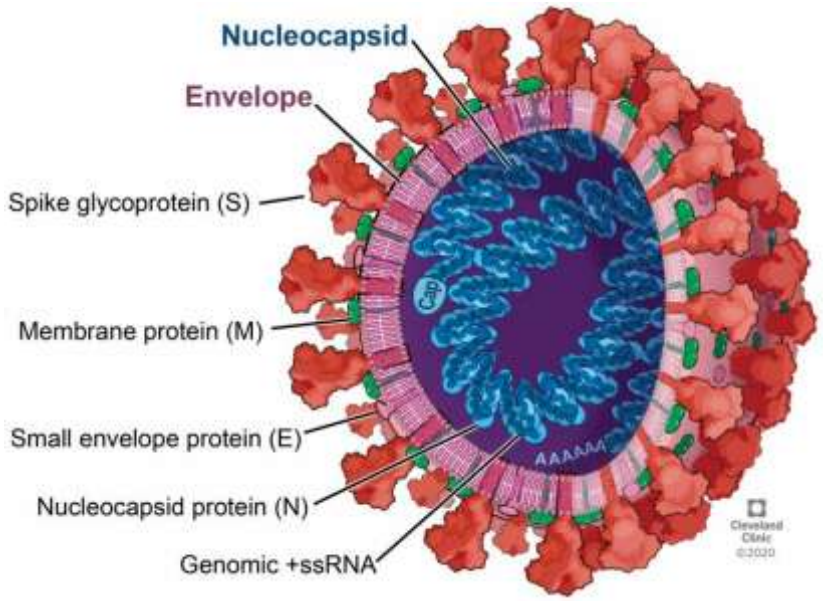
Sampai dengan tanggal 17 September 2021, WHO melaporkan 226.844.344 kasus konfirmasi dengan 4.666.334 kematian diseluruh dunia. Negara dengan angka kematian paling tinggi adalah Amerika Serikat melaporkan 87.430.315 kasus konfirmasi.[4] Tanggal 13 Januari 2020 Thailand merupakan negara pertama selain China yang melaporkan adanya kasus COVID-19.[17]

Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun. Angka tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-56 tahun. Orang dengan

usia lanjut atau yang memiliki penyakit bawaan diketahui lebih berisiko untuk mengalami penyakit yang lebih parah. Usia lanjut juga diduga berhubungan dengan tingkat kematian.[17] Provinsi Sumatera Utara per tanggal 17 September 2021 melaporkan kasus positif COVID-19 ialah sebanyak 3.905 kasus konfirmasi dengan 2.729 kematian.[4]

2.1.3 Struktur Covid-19

Virus corona memiliki kapsul, partikel berbentu bulat atau elips, sering *pleomorfik* dengan diameter sekitar 60-140 nm. Semua virus *ordo Nidovirales* memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang. Struktur virus corona membentuk seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau *spike proein* merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya disel inang).[5]



Gambar 2.1 Struktur Coronavirus.[18]

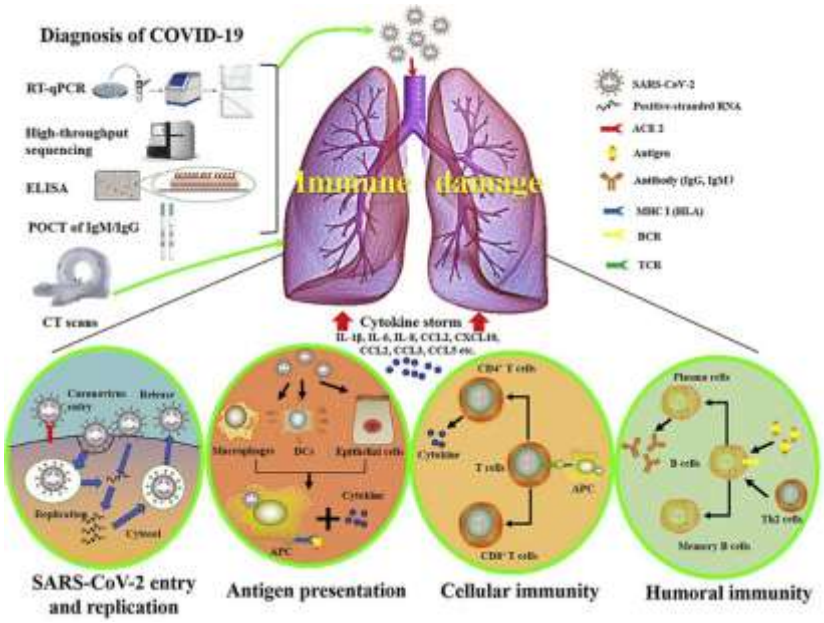
2.1.4 Patogenesis

Patogenesis infeksi COVID-19 belum diketahui seutuhnya. Pada awalnya diketahui virus ini mungkin memiliki kesamaan dengan SARS dan MERS CoV,

tetapi dari hasil evaluasi genomic isolasi dari 10 pasien, didapatkan kesamaan mencapai 99% yang menunjukkan suatu virus baru, dan menunjukkan kesamaan (identik 88%) dengan *batderived severe acute respiratory syndrome (SARS) like coronaviruses,* bat-SL-CoVZC45 dan bar-SL-CoVZXC21, yang diambil pada tahun 2018 di Zhoushan, Cina bagian timur, kedekatan dengan SARS-CoV adalah 79% dan lebih jauh lagi dengan MERS-CoV (50%). Analisis filogentik menunjukkan COVID-19 merupakan bagian dari subgenus Sarbecovirus dan genus Betacoronavirus. Penelitian lain menunjukkan protein (S) memfasilitasi masuknya virus corona ke dalam sel target. Proses ini bergantung pada pengikatan protein S ke reseptor selular dan *priming* protein S ke protease selular. Penelitian hingga saat ini menunjukkan kemungkinan proses masuknya COVID-19 ke dalam sel mirip dengan SARS. Hal ini didasari dengan kesamaan struktur 76% antara SARS dan COVID-19. Sehingga diperkirakan virus ini menarget *Angiotensin Converting Enzym 2* (ACE2) sebagai reseptor masuk dan menggunakan *serine protease* TMPRSS2 untuk *priming* S protein, meskipun hal ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.[5]

Pemeriksaan sitokin yang berperan pada ARDS menunjukkan hasil terjadinya badai sitokan (cytokine storm) seperti pada kondisi ARDS lainnya. Dari penelitian sejauh ini, ditemukan beberapa sitokin dalam jumlah tinggi, yaitu : *interleukin-1 beta* (IL-1β), *interferon-gamma* (IFN-$_{\Upsilon}$), *inducible proteinl*CXCL10 (IP10) dan *monocyte chemoattractant protein* 1 (MCP1) serta kemungkinan mengaktifkan T-helper-1(Th1).[5]

Selain sitokin tersebut, COVID-19 juga meningkatkan sitokin T-helper-2 (Th2) (misalnya, IL4 and IL 10) yang mensupresi inflamasi berbeda dari SARS-CoV. Data lain juga menunjukkan, pada pasien COVID-19 di ICU ditemukan kadar *granulocyte-colony stimulating factor* (GCSF), IP10, MCP1, *macrophage inflammatory proteins* ICU. Hal ini mengindikasikan badai sitokin akibat infeksi COVID-19 berkaitan dengan derajat keparahan penyakit.[5]



Gambar 2.2 Patogenesis Covid-19

2.1.5 Manifestasi Klinis

Penelitian di China menunjukkan 81% pasien tanpa gejala atau dengan gejala pneumonia ringan, 14% kasus dengan gejala berat, meliputi sesak napas hingga hipoksia, dan 5% kasus dengan *critically ill disease*, misalnya gagal napas, syok, hingga disfungsi multiorgan.

Manifestasi klinis paling sering adalah pneumonia. Gejala dapat berupa demam, batuk, sesak napas, serta gambaran infiltrat di foto toraks. Pada 138 pasien COVID-19 di Wuhan menunjukkan bahwa gejala klinis yang sering adalah demam (99%), mudah lelah (70%), batuk tanpa dahak (59%), anoreksia (40%), mialgia (35%), sesak napas (31%), dan produksi sputum (27%).[19]

Gejala berat COVID-19 adalah gagal napas, syok, hingga disfungsi multiorgan dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) sebagai komplikasi utama. Komorbid atau penyakit penyerta yang umumnya memperberat gejala yang dialami pasien meliputi usia lebih dari 65 tahun, diabetes mellitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit sistem respirasi.[19]

2.1.6 Derajat Covid-19

Berdasarkan gejala klinis, derajat Covid-19 dibedakan menjadi :

a. Tanpa gejala

Kondisi paling ringan dan pada pasien tidak ditemukan gejala.[20]

b. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Ditemukan gejala seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, *anosmia, ageusia* yang muncul sebelum onset gejala pernapasan.[20]

c. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 \geq 93\%$ dengan udara ruangan **ATAU** Anak-anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).[20]

d. Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) **ditambah satu dari :** frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO2 < 93% pada udara ruangan.[20]

ATAU

Pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- Sianosis sentral atau $SpO_2 < 93\%$
- Distress pernapasan berat (seperti napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat)

- Tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusu atau minum, latargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea.[20]

e. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.[20]

2.1.7 Penyakit Komorbid

1. Diabetes Mellitus

Belum ada penelitian yang mengaitkan antara kondisi hiperglikemia pasien dengan beratnya gejala klinis pada pasien COVID-19 yang dipublikasikan sampai saat ini. Tetapi, data eksperimental menunjukkan bahwa hiperglikemia berperan dalam patogenesis dan prognosis pada penyakit virus lainnya.[21] Hiperglikemia dikaitkan dengan peningkatan risiko berbagai jenis infeksi dan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan sindrom pernafasan akut yang berat (SARS). Optimalisasi kontrol glukosa darah mengurangi komplikasi, termasuk infeksi. Mempertahankan control glikemik yang baik pada pasien dengan dan tanpa COVID-19 dapat membantu mengurangi risiko infeksi dan menurunkan tingkat keparahan penyakit.[21]

2. Hipertensi

Mekanisme pasti keterlibatan hipertensi pada COVID-19 masih belum jelas. Melalui enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) yang mirip dengan SARS-CoV. Sebuah penelitian di Cina menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 disebabkan oleh lonjakan pengikatan protein di permukaan virus ke reseptor ACE2 setelah aktivasi protein. ACE2 memainkan peran penting dalam penyakit paru-paru akut. Selain jantung dan paru-paru, ACE2 dapat ditemukan dalam epitel usus, pembuluh darah endotelium, otak, hati dan ginjal, memberikan mekanisme potensial untuk gejala keparahan dan disfungsi multi-organ yang dapat terjadi pada infeksi SARS-CoV-2 yang berat.[22]

3. Geriatri

   Usia 55-64 tahun sangat rentan untuk terkena penyakit Covid-19 sehingga sangat penting untuk melakukan pencegahan agar terhindar dari Covid-19. Pencegahan dapat dilakukan dengan *social* dan *physical distancing,* penggunaan masker dan upaya lainnya. Kondisi pasien geriatri juga meningkatkan kemungkinan untuk terjadi badai sitokin saat terkena penyakit Covid-19 karena geriatri memiliki kondisi *immunosenescene* (penurunan imunitas pada usia lanjut).[20]

4. Autoimun

   Secara umum diketahui bahwa pasien penyakit autoimun atau artritis inflamasi dengan aktifitas penyakit yang tinggi, lebih berisiko mengalami infeksi apapun (virus, maupun bakteri) karena adanya kondisi disregulasi imun. Terapi yang diterima oleh pasien seperti imunosupresan (termasuk agen biologik) serta kortikosteroid juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi tersebut. Namun hingga saat ini memang belum ada bukti yang menunjukkan peningkatan risiko infeksi Covid-19 pada populasi pasien dengan penyakit autoimun, termasuk yang dalam terapi imunosupresan dan kortikosteroid.[20]

5. Penyakit Ginjal

   Infeksi Covid-19 yang berat dapat mengakibatkan kerusakan ginjal dan memerlukan perawatan di rumah sakit. Pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) terutama yang menjalani dialisis atau transplantasi ginjal merupakan kelompok dengan daya tahan tubuh yang rendah oleh karena itu rentan terkena Covid-19. Pasien uremia sangat rentan terhadap infeksi dan menyebabkan variasi klinis yang luas baik gejala maupun infeksinya, sehingga pasien hemodialisa (HD) harus tetap datang ke unit HD secara teratur untuk mendapatkan tindakan hemodialisanya, begitu pula dengan pasien yang menjalani *peritoneal dialysis.*[20]

6. Gastrointestinal

   Sebagaimana kita ketahui bahwa sampai saat ini kita masih terus mempelajari perjalanan klinis dari penyakit ini. Tetapi para ahli

berdasarkan laporan yang sudah terpublikasi maupun dari pengalaman kita yang dilaporkan melalui laporan kasus berkesimpulan bahwa infeksi Covid-19 ini sebagai *Great imitator*. Ketika kita menyebut *Great imitator* kita bisa bilang gejala yang muncul memang bisa bervariasi. Sejak awal penyakit ini, manifestasi klinis yang muncul umumnya adalah infeksi paru yaitu pneumonia dengan gejala utama demam, batuk dan sesak dan pada kenyatannya pasien-pasien Covid-19 yang diawal tidak terdiagnosa sebagai infeksi Covid-19. Gejala gastrointestinal ternyata bisa menjadi gejala pertama pasien dengan Covid-19. Pasien Covid-19 bisa datang dengan nyeri perut disertai diare sehingga lebih mengarah ke suatu infeksi usus. Patofisiologi penyakit ini bahwa virus ini bisa mengenai berbagai organ yang mempunyai reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2). Virus akan masuk ke organ melalui reseptor ini. Diketahui bahwa ACE2 merupakan regulator penting dalam peradangan usus.[20]

2.2 *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR)

2.2.1 Definisi

NLR merupakan indikasi dari gangguan imunitas yang diperantarai sel yang terkait dengan peradangan sistemik.[23] NLR merupakan penanda inflamasi baru yang kuat untuk mendeteksi peradangan.[24] Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) dalam darah tepi sebagai penanda inflamasi sistemik dan faktor prognostik yang valid dalam berbagai tumor padat dan penyakit kronis lainnya seperti penyakit paru-paru, kardiovaskular dan ginjal.[25]

2.2.2 Mekanisme Kerja

Leukosit ditemukan di seluruh tubuh, termasuk darah dan sistem limfatik. Progenitor limfoid berdiferensiasi menjadi sel B, sel T, sel *Natur Killer* (NK), dan sel NK-T. Neutrofil menghasilkan spesies oksigen reaktif dalam jumlah besar yang bersifat sitotoksik terhadap bakteri patogen. Granulosit akan menghasilkan enzim yang berperan dalam pembentukan jaringan dan perbaikan setelah cedera. Neutrofil berakumulasi di lokasi infeksi bakteri dan menyerap mikroba secara

internal sehingga dapat dihancurkan dan didegradasi. Neutrofil menghasilkan sejumlah besar sitokin *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *interleukin* (IL)-12 serta kemokin tertentu.[26]

2.2.3 Metode Pemeriksaan

Neutrofil Limfosit Rasio dapat dihitung dengan cepat dari pemeriksaan darah lengkap rutin.[24] Jumlah sel darah lengkap dilakukan pada tabung darah yang mengandung K_2EDTA. Analisis dilakukan dengan penganalisis hematologi otomatis pada Advia 2120. Rentang referensi lokal adalah 150-400x10^9/L untuk jumlah trombosit, 4,3-10,0x10^9/L untuk total WBC, 2,0-7,0x10^9/L untuk neutrofil dan 0,95-4,5x10^9/L untuk limfosit. Seluruh pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan alat analisis yang sama. Nilai NLR dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit.

2.2.4 Signifikansi Klinis

NLR yang tinggi lebih dari 3,13 dan lebih dari 50 tahun 50% meningkat kan risiko penyakit yang berat.[27] Pada inflamasi sistemik berat seperti sepsis berat serta syok septik, sistem inunitas tubuh berespon dengan terjadi peningkatan rasio neutrofil limfosit lebih besar bila dibandingkan dengan kondisi inflamasi sistemik ringan. Dengan peningkatan rasio neutrofil limfosit, maka risiko mortalitas dan morbilitas pasien yang ditandai dengan kerusakan dan kegagalan fungsi organ akan semakin meningkat.[28]

2.3 *C-Reactive Protein* (CRP)

2.3.1 Definisi

C-Reactive Protein adalah protein pentamerik yang disintesis oleh hati, yang kadarnya meningkat sebagai respons terhadap peradangan. CRP adalah protein reaktan fase akut yang terutama diinduksi oleh aksi IL-6 pada gen yang bertanggung jawab untuk transkripsi CRP selama fase akut dari proses inflamasi/infeksi.[12] CRP merupakan protein yang diproduksi tubuh sebagai respons terhadap inflamasi.[29]

2.3.2 Mekanisme Kerja

C-Reactive Protein memiliki tiga isoform yang berbeda, CRP asli (nCRP), monomer (mCRP) dan isoform campuran ($mCRP_m$). Isoform ini disintesis terutama di hati tetapi juga disintesis oleh sel endotel, makrofag, limfosit, sel otot dan adiposit. Aktivasi komplemen adalah tahap penting dalam biologi CRP. Molekul ini mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik yang mengaktifkan C1q. Aktivasi C1q menginduksi aktivasi rantai C4, C2 dan C3. C3 teraktivasi dapat menginduksi efek : opsonisasi, melalui produksi C3b dan C4b; seluler lisis, melalui aktivasi C5-C9 yang mengarah ke *membrane attack complex* (MAC) dan peradangan melalui produksi C3a dan C5a.[30]

Protein C-reaktif paling efektif mengaktifkan tahap awal komplemen yang menginduksi efek inflamasi dan opsonisasi. Protein C-reaktif diketahui meningkat dalam proses infeksi dan inflamasi. mCRP dapat mengikat penghambat aktivasi komplemen klasik C4bp, memiliki tingkat kontrol yang tinggi atas aktivasi komplemen ini. Mengaktifkan lebih banyak komplemen dan memproduksi lebih banyak MAC dan menginduksi kemotaksis monosit dan daya tarik leukosit ke tempat inflamasi melalui aktivasi jalur Fcy-RI dan Fcy-RIIa. Protein C-reaktif disimpan secara lokal di tempat peradangan, pada jaringan yang rusak dan berikatan dengan membran sel yang rusak mengaktifkan komplemen dan berkontribusi pada proses inflamasi.

CRP yang tinggi dengan hasil yang lebih buruk disebabkan oleh tingkat keparahan penyakit yang konsisten dengan teori badai sitokin COVID-19, di mana sistem kekebalan bawaan diaktifkan melepaskan TNF-alpha, IL-6 dan IL-1.[30]

2.3.3 Metode Pemeriksaan

Pemeriksaan CRP dengan ELISA menggunakan metode Aglutinasi lateks. Aglutinasi lateks adalah antibodi yang disalutkan pada partikel untuk menentukan adanya antigen di dalam spesimen serum. Dengan adanya aglutinasi yang terlihat mengindikasikan adanya peningkatan kadar CRP ke tingkat klinis yang signifikan.[31]

2.3.4 Signifikansi Klinis

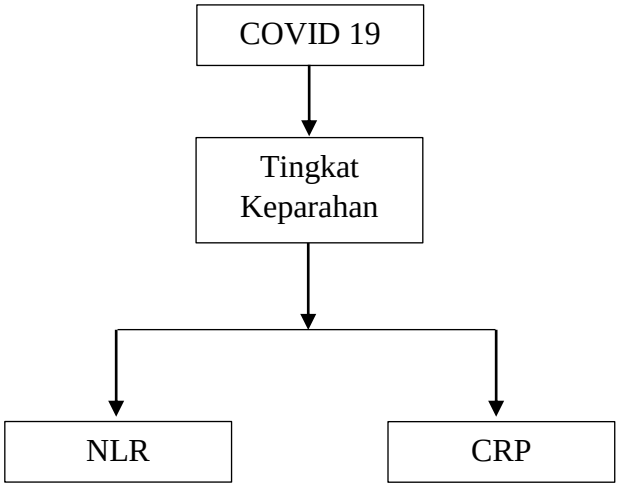
Kadar CRP yang sangat tinggi, lebih besar dari 50 mg/dL, berhubungan dengan infeksi bakteri sekitar 90%. Dalam beberapa penelitian, CRP telah digunakan sebagai faktor prognostik pada infeksi akut dan kronis, termasuk hepatitis C, demam berdarah dan malaria. Korelasi klinis sangat dianjurkan saat menafsirkan hasil tes CRP.[12]

2.4 Hubungan Kadar NLR dan CRP Dengan Tingkat Keparahan COVID-19

NLR memiliki peran penting dalam penentuan keadaan inflamasi pada pasien. Rasio limfosit neutrofil menggabungkan dua perubahan ini, membuatnya lebih sensitif daripada neutrofil atau limfosit saja.[32] Nilai NLR meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19 dengan gejala berat. Peningkatan NLR disebabkan oleh ekspresi sitokin inflamasi yang tidak teratur. Respon inflamasi yang berlebihan ditandai dengan adanya badai sitokin yang dapat menyebabkan sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS). Inflamasi yang dipicu oleh virus dapat meningkatkan NLR yang kemudian memicu progresifitas COVID-19.[33]

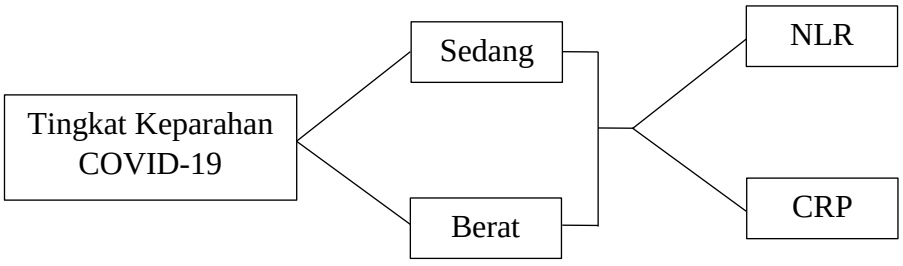
CRP juga ditemukan meningkat secara signifikan pada fase awal infeksi untuk pasien COVID-19 yang berat. CRP telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit dan merupakan prediktor awal untuk COVID-19 yang berat.[34] Peningkatan kadar CRP mungkin terkait dengan produksi sitokin inflamasi yang berlebihan pada pasien COVID-19 yang parah. Sitokin melawan mikroba tetapi ketika sistem kekebalan menjadi hiperaktif, dapat merusak jaringan paru-paru. Dengan demikian, produksi CRP diinduksi oleh sitokin inflamasi dan oleh kerusakan jaringan pada pasien dengan COVID-19.[35] CRP akan meningkat dalam waktu 6-10 jam dari paparan kejadian kerusakan jaringan yang umumnya terjadi akibat repons inflamasi. CRP juga membantu aktivasi komplemen dan meningkatkan fagositosis sehinga membantu pembersihan mikroorganisme patogen dari tubuh.[29]

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala	Hasil
COVID-19	Penyakit infeksi saluran napas akut yang disebabkan oleh coronavirus	Gejala klinis (rekam medis)	Ordinal	Sedang Berat
NLR	Perbandingan netrofil dan limfosit	Hasil laboratorium (rekam medis)	Ordinal	Normal < 3,13 Tidak normal ≥ 3,13
CRP	Protein pentamerik yang disintesis oleh hati, yang kadarnya meningkat sebagai respons terhadap peradangan.	Hasil laboratorium (rekam medis)	Ordinal	Normal <10 mg/L Tidak normal ≥ 10 mg/L
Tingkat Keparahan COVID-19	Menggambarkan suatu keadaan pasien	Gejala klinis (rekam medis)	Ordinal	Sedang (SpO_2 ≥ 93%) Berat (SpO_2 < 93%)

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional* dimana pengambilan data hanya diambil satu kali pengambilan. Dengan pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dimana pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian untuk menganalisis hubungan NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

3.3 Waktu dan Tempat

3.3.1 Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

KEGIATAN	BULAN-TAHUN 2021-2022					
	Juli 2021	Agustus 2021	Oktober 2021	November 2021	Juni 2022	Juli 2022
Persiapan Proposal						
Sidang Proposal						
Penelitian						
Analisis dan Evaluasi						

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Drs.H. Amri Tambunan yang beralamat di Jl. M.H. Thamrin Lubuk Pakam Deli Serdang.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang di rawat inap dengan diagnosis COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode Januiari 2021 – Agustus 2021.

3.4.3 Besar Sampel

Besar sampel dihitung dengan menggunakan *Analitik Kategorik* tidak berpasangan. Rumus Slovin adalah sebuah rumus untuk menghitung jumlah sampel minimal apabila perilaku dari sebuah populasi tidak diketahui secara pasti.

Rumus uji hipotesis proporsi untuk satu populasi untuk menentukan besar sampel adalah sebagai berikut:

$$n1 = \left\{ \frac{Z\alpha\sqrt{2\mathrm{PQ}} + Z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2}}{P1 - P2} \right\}^2$$

Dengan keterangan :

Zα = Derivat baku alfa (kesalahan tipe I ditetapkan 0,05).

Zβ = Derivat baku beta (kesalahan tipe II ditetapan 0,02)

P2 = 0,42

Q2 = 1-P2 = 1–0,42 = 0,58

P1 = Proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan judgement peneliti

P1 = P2+0,1 = 0,42+0,1 = 0,52

Q1 = 1-P1 = 1–0,52 = 0,48

P1-P2 = Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna, yaitu 0,1

P = (P1+P2)/2 = (0,52+0,42)/2 = 0,47

Q = 1–P = 1–0,47 = 0,53

Dengan menggunakan rumus di atas didapatkan besar sampel minimal sebanyak 384 orang.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

- Kriteria Inklusi
  - Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan PCR positif yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan (gejala sedang dan berat).
  - Usia di atas 18 tahun
  - Memiliki nilai NLR dan CRP
- Kriteria Eksklusi
  - Pemeriksaan laboratorium yang tidak lengkap

3.6 Identifikasi Variabel

Variable bebas (independen) :

Tingkat Keparahan

Variabel terikat (dependen) :

1. NLR
2. CRP

3.7 Teknik Pengumpulan Data

Pada penelitian ini data yang dikumpulkan berupa data sekunder. Data sekunder yang diambil yaitu nama, umur, penyakit komorbid, nilai NLR dan nilai CRP. Data yang digunakan dalam penelitian ini didapat dengan menggunakan data rekam medis.

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

a. ***Editing***

   Memeriksa ketepatan dan kelengkapan data.

b. ***Coding***

   Memberikan kode untuk memudahkan proses analisis data di komputer.

c. ***Entry* Data**

   Memasukan data ke *software* komputer untuk dianalisis dengan program statistik.

d. ***Cleaning***

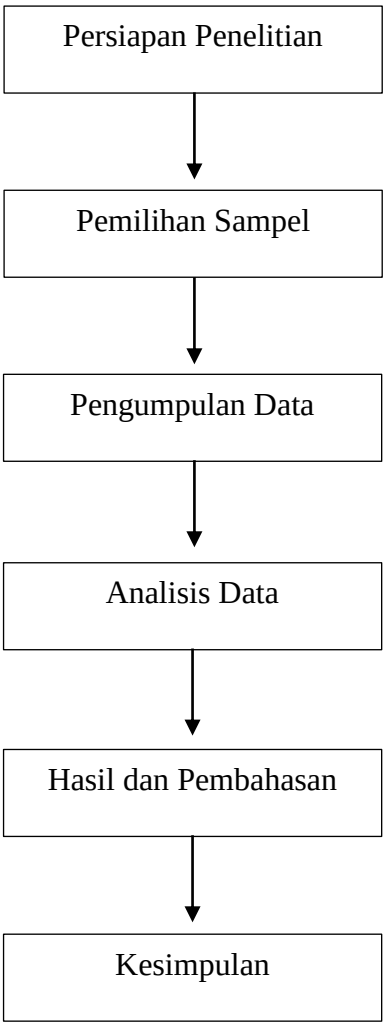
   Melakukan pengecekan ulang untuk memeriksa kemungkinan adanya kesalahan kode atau ketidaklengkapan data.

3.8.2 Analisis Data

Dilakukan analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat untuk mengetahui karakteristik demografi dan klinis pasien Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

Analisis bivariat menggunakan analisis statistik SPSS dengan *Uji Chi Square* untuk mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan derajat COVID-19 sedang dan berat. Signifikan jika P<0,05 dengan tingkat kepercayaan 95%.

3.9 Kerangka Kerja



Gambar 3.1 Kerangka Kerja

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Drs. H. Amri Tambunan pada bulan Oktober 2021-November 2021 . Sekitar 625 pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Sampel penelitian ini diperoleh dari data rekam medis dari bulan Januari 2021 hingga Agustus 2021 yaitu sebanyak 384 pasien. Data rekam medis pasien yang dikumpulkan merupakan data yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor 666KEPK/FKUMSU/2021.

4.1.1 Karakteristik Sampel

Analisis univariat merupakan analisis data penelitian yang bertujuan untuk mengetahui dan mengidentifikasi karakteristik dari variabel penelitian. Data penelitian yang diperoleh dari rekam medis yaitu sebanyak 384 sampel. Berikut beberapa data demografi penelitian ini yang dideskripsikan melalui analisis univariat, yaitu:

4.1.1.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Berikut hasil data karakteristik dasar subjek penelitian demografi di RSUD Drs. H. Amri Tambunan :

Tabel 4.1 Data Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik	N	%
Usia		
18-60	338	88
>60	46	12
Jenis Kelamin		
Laki-laki	163	42.4
Perempuan	221	57.6
Tingkat Keparahan		
Sedang	327	85.2
Berat	57	14.8

Keluhan Utama		
Batuk	173	45.1
Demam	88	22.9
Sesak napas	83	21.6
Lemas	22	5.7
Mialgia	18	4.7
Komorbid		
Diabetes Melitus	26	6.8
Hipertensi	30	7.8
Penyakit Ginjal Kronis	1	3
Tidak berkomorbid	327	85.2

Berdasarkan tabel 4.1 didapatkan hasil bahwa mayoritas subjek pada penelitian ini berusia 18-60 tahun sebanyak 338 orang (88%).[36] Berdasarkan jenis kelamin pasien covid-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan paling banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebanyak 221 orang (57,6%). Pada tingkat keparahan paling banyak yaitu, kategori sedang sebanyak 327 orang (85,2%). Pasien covid-19 yang datang berobat di RSUD Drs. H. Amri Tambunan umumnya datang dengan keluhan utama berupa batuk, yaitu sebanyak 17 orang (45,1%). Pasien covid-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan rata-rata tidak memiliki komorbid yaitu sebanyak 327 orang (85,2%), sedangkan komorbid terbanyak yang diderita pasien covid-19 adalah hipertensi yaitu sebanyak 30 orang (7,8%).

4.1.1.2 Kadar NLR Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

Berikut hasil pemeriksaan laboratorium pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan berdasarkan kadar NLR :

Tabel 4.2 Kadar NLR Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

NLR	**Tingkat Keparahan**						**Total**	
	Sedang			**Berat**				
	Min-Maks	**N**	**%**	**Min-Maks**	**N**	**%**	**N**	**%**
Normal	0.29-3.09	241	94.1	0.63-0.72	15	5.9	256	100
Tidak Normal	3.4-13.9	86	67.2	3.31-49.78	42	32.8	128	100

Berdasarkan tabel 4.2, pasien dengan kadar NLR normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 241 pasien (94.1%) dan pasien dengan kadar NLR tidak normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 86 pasien (67.2%).

4.1.1.3 Kadar CRP Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

Berikut hasil pemeriksaan laboratotium pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan berdasarkan kadar CRP :

Tabel 4.3 Kadar CRP Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

CRP	Tingkat Keparahan						Total	
	Sedang			Berat				
	Min-Maks	N	%	Min-Maks	N	%	N	%
Normal	5-9.8	198	93.8	5-7.4	13	6.2	211	100
Tidak Normal	13-159	129	74.6	19.6-169	44	25.4	173	100

Berdasarkan tabel 4.3, pasien dengan kadar CRP normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 198 pasien (93.8%) dan pasien dengan kadar CRP tidak normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang 129 pasien (74.6%).

4.1.2 Analisis Bivariat

Analisis ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel dependen NLR dan CRP dengan variabel independen tingkat keparahan.

4.1.2.1 Hubungan antara NLR dan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 di RSUD Drs.H. Amri Tambunan

Berikut analisis bivariat NLR dan Tingkat Keparahan pasien COVID-19 menggunakan uji Chi-square :

Tabel 4.4 Hubungan antara NLR dan Tingkat Keparahan

NLR	Tingkat Keparahan				Total		*p-value*	**RP (95% CI)*
	Sedang		Berat					
	N	%	N	%	N	%		
Normal	241	94.1	15	5.9	256	100	0.001	7.874 (4.142-14.864)
Tidak Normal	86	67.2	42	32.8	128	100		

**Ratio Prevalence*

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara Kadar NLR dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 dengan *p-velue* 0.001, pasien dengan kadar NLR tidak normal perkiraan risikonya 7.874 kali mengalami tingkat keparahan berat dibanding dengan pasien yang memiliki kadar NLR normal, dengan 95% CI (4.142-14.864).

4.1.2.2 Hubungan antara CRP dan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 di RSUD Drs.H. Amri Tambunan

Berikut analisis bivariat CRP dan Tingkat Keparahan pasien COVID-19 menggunakan uji Chi-square :

Tabel 4.5 Hubungan antara CRP dan Tingkat Keparahan

CRP	Tingkat Keparahan				Total		*p-value*	**RP (95% CI)*
	Sedang		Berat					
	N	%	N	%	N	%		
Normal	198	93.8	13	6.2	211	100	0.001	5.195 (2.692-10.024)
Tidak Normal	129	74.6	44	25.4	173	100		

**Ratio Prevalence*

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara Kadar CRP dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 dengan *p-velue* 0.001, pasien dengan kadar CRP tidak normal perkiraan risikonya 5.195 kali mengalami tingkat keparahan berat dibanding dengan pasien yang memiliki kadar CRP normal, dengan 95% CI (2.692-10.024).

4.2 Pembahasan

4.2.1 Karakteristik Demografi Pasien

Dari hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Drs.H. Amri Tambunan berdasarkan usia, dari 384 pasien COVID-19 mayoritas usia pasien yaitu 18-60 tahun. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Atmaja *et al* usia diatas 60 tahun sebanyak 161 orang (73%) sedangkan pasien usia 18-60 tahun sebanyak 62 orang (27%).[36] Rata-rata usia pada penelitian ini 18-60 mungkin yang lebih banyak dating berobat ke rumah sakit ini. Perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh usia produktif, kemungkinan penularan COVID-19 akan lebih besar karena mobilitas dan aktivitas tinggi di luar rumah.[37] CSIS juga mengungkapkan hal yang sama bahwa penyebaran infeksi berasal dari kelompok usia yang lebih muda. Pada penelitian di Italia awalnya, beberapa kasus tercatat terjadi pada usia lebih tua, tetapi seiring penyebaran COVID-19 orang yang lebih muda terinfeksi dalam jumlah yang besar.[38] Usia lanjut juga berisiko terinfeksi seiring dengan menurunnya imunitas alami yang dimana usia lanjut telah banyak mengkonsumsi obat dalam waktu bersamaan dalam upaya terapi komorbid yang mengakibatkan penurunan fungsi organ. Pada usia lanjut juga kemungkinan mengalami ekspresi ACE2 yang berlebihan sebagai tanda dari penurunan imunitas, penurunan fungsi organ, dan kehadiran komorbid.[39]

Dari hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin, dari 384 pasien terbanyak pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 221 orang (57.6%) dan diikuti dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 163 orang (42.4%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Lestari *et al* pasien terbanyak perempuan yaitu, 22 perempuan (66.7%) dan 11 laki-laki (33.3%).[40] Berdasarkan studi meta-analisis yang menghubungkan jenis kelamin dan risiko infeksi COVID-19 Pria diketahui memiliki risiko infeksi 28% lebih tinggi daripada wanita. Dibandingkan dengan

hubungan antara jenis kelamin dan kematian, pria memiliki risiko kematian 1,86% lebih tinggi daripada wanita. Laki-laki diketahui memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi, hal ini terkait hormon seksual yang menyebabkan laki-laki lebih berisiko untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, perempuan merupakan heterozigot sedangkan laki-laki homozigot, sehingga berpotensi meningkatkan ekspresor ACE2. Infeksi SARS-CoV-2 dan beberapa gejala klinis lainnya mampu dinetralkan karena perempuan membawa alel X heterozigot yang disebut diamorfisme seksual.[39]

Dari hasil penelitian berdasarkan proporsi tingkat keparahan didapatkan tingkat keparahan terbanyak adalah tingkat keparahan sedang sebanyak 327 orang (85.2%). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Berhandus *et al* tingkat keparahan berat berjumlah 22 orang (55%) lebih banyak dibandingkan tingkat keparahan sedang yaitu 18 orang (45%).[29] Mengenai saturasi oksigen darah pada pasien COVID-19, rata-rata saturasi oksigen darah semua pasien dalam penelitian ini adalah >93%, terlepas dari tingkat keparahan gejala. Hal ini terjadi karena lebih banyak pasien dengan gejala sedang yang berpartisipasi dalam penelitian, yaitu 85.2% dari total sampel. Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang merinci perbedaan saturasi oksigen perifer berdasarkan tingkat klinis COVID-19, dan dengan demikian hanya dapat digeneralisasikan sementara, pada pasien dengan gejala berat biasanya menunjukkan tingkat saturasi oksigen <93%, yang mengarah ke prognosis yang lebih buruk.[41] Pada studi yang dilakukan di Jakarta juga menunjukkan lebih banyak penderita gejala sedang berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dibandingkan pasien dengan gejala ringan atau tanpa gejala.[42]

Dari hasil penelitian berdasarkan keluhan utama pasien Covid-19 didapatkan keluhan utama batuk sebanyak 173 orang (45.1%) dan diikuti dengan demam sebanyak 88 orang (22.9%). Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Y.Wu et al menunjukkan gejala yang paling umum adalah demam (83%-98%), batuk (76%-82%) dan sesak napas (31%-55%. Gejala yang biasanya dimulai dengan sindrom nonspesifik, termasuk demam, batuk kering dan kelelahan. Virus 2019-nCoV dapat masuk ke tubuh melalui saluran pernapasan atau permukaan mukos seperti konjungtiva. Virus memiliki tropisme preferensial

untuk sel epitel saluran pernapasan seperti SARS.[43] Gejala pada sistem pernapasan sering ditemukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 karena virus dapat berlekatan dengan sel inang yang mengekspresikan resptor *Angiotensin-converting Enzyme 2* (ACE2) dengan jumlah yang sangat berlimpah pada organ saluran pernapasan.[44]

Dari hasil penelitian berdasarkan proporsi komorbid didapatkan penyakit komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 adalah hipertensi sebanyak 30 orang (7.8%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Sanyaolu *et al* komorbid paling tinggi adalah hipertensi (15.8%) dan paling rendah gangguan ginjal (0.8%).[8] Hal ini disebabkan oleh peningkatan converting enzyme inhibitor (ACEi) pada pasien hipertensi dengan COVID-19 yang dapat menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi COVID-19, terutama pasien dengan penggunaan penghambat reseptor angiotensin II (ARB) dan pengobatan angiotensin dengan penghambat enzim pengubah asetil (ACEI). Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel endotel, sehingga disfungsi sel endotel sering terjadi pada pasien hipertensi yang dimana terdapat peningkatan ekspresi reseptor ACE-2. Sehingga disfungsi endotel vaskular pada pasien COVID-19 dengan hipertensi meningkatkan keparahan infeksi dan hingga risiko kematian.[45]

4.2.2 Hubungan Kadar NLR dan CRP dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.001, sejalan dengan penelitian Rotty *et al* terdapat hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.002, yang dimana NLR yang tidak normal juga dikaitkan dengan derajat keparahan berat pada penyakit COVID-19 yang memiliki risiko kematian dikarenakan peningkatan kadar neutrofil akibat respon inflamasi dan karena limfositopenia akibat pengekspresian reseptor ACE-2 yang menjadikannya salah satu target infeksi, peningkatan sitokin inflamasi yang dapat memicu pengurangan limfosit.[47] Limfositopenia pada pasien COVID-19 dapat menginduksi apoptosis dan piroptosis limfosit, penekanan sumsum tulang karena

pelepasan sitokin proinflamasi, penekanan timus, kematian sel limfosit yang diinduksi oleh aktivasi, redistribusi jaringan limfosit dan beberapa jalur lainnya.[47] Peningkatan rasio neutrophil-limfosit memicu progresivitas COVID-19 yang dimana respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit.[46]

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.001, sejalan dengan penelitian Barhandus *et al* terdapat hubungan antara CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.0001.[29] Pada penelitian K. Atmaja *et al* juga terdapat hubungan CRP dengan tingkat keparahan COVID-19 dengan *p-value* 0.001.[36] CRP adalah protein fase akut non-spesifik yang diinduksi IL-6 di hati dan biomarker sensitif peradangan, infeksi dan kerusakan jaringan. Tingkat eskpresi CRP biasanya rendah tetapi meningkat dengan cepat dan signifikan selama respon inflamasi akut.[48] Hati menghasilkan sejumlah besar CRP yang diprodukasi tubuh sebagai respons terhadap inflamasi. Protein ini sangat sensitif sebagai biomarker untuk peradangan, kerusakan jaringan dan infeksi. Tingkat CRP sangat berkolerasi dengan tingkat peradangan. Karena potensinya dalam mendeteksi kerusakan jaringan, CRP dinilai dapat melihat tingkat keparahan COVID-19.[49]

BAB 5
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan periode Januari 2021-Agustus 2021, maka dapat diambil beberapa kesimpulan, yaitu :

1. Status demografi pada kasus COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan dijumpai paling banyak terjadi pada perempuan dibanding laki-laki. Usia terbanyak yaitu 18-60 tahun (88%).
2. Tingkat keparahan yang paling banyak terjadi adalah tingkat keparahan sedang (85.2%).
3. Keluhan utama COVID-19 yang paling umum pada pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan meliputi batuk (45%), demam (22.9%), sesak napas (21.6%), lemas (5.7%), mialgia (4.7%).
4. Sebagian besar pasien COVID-19 memiliki komorbid hipertensi (7.8%).
5. Terdapat hubungan NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* = 0.001 ($p < 0.05$)
6. Terdapat hubungan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* = 0.001 ($p < 0.05$)

5.2 Saran

Berdasarkan hasil pembahasan yang telah dilakukan dalam penelitian ini, maka penulis dapat memberikan saran-saran sebagai berikut :

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan usia dengan tingkat keparahan sedang-berat pada pasien COVID-19.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan komorbid pasien dengan peningkatan kadar NLR dan CRP.

DAFTAR PUSTAKA

1. Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCoV) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):P7-P8. doi:10.1164/rccm.2014P7
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Accessed September 16, 2021. https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6
3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Heal*. 2020;25(3):278-280. doi:10.1111/tmi.13383
4. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021. https://covid19.who.int/
5. Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan HA. Penyakit Virus Corona 2019. *RESPIROLOGI Indones*. 2020;40(2):119-129.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Virus COVID-19 di Indonesia. Published 2021. https://www.kemkes.go.id/
7. Diskominfo Provsu. Update Data COVID-19 di Provinsi Sumatera Utara Tanggal 07 September 2021. Accessed September 8, 2021. https://covid19.sumutprov.go.id/article/title/perkembangan-kasus-covid19-tanggal-07-September-2021-di-provinsi-sumatera-utara
8. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1069-1076. doi:10.1007/s42399-020-00363-4
9. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733-1734. doi:10.1002/jmv.25819
10. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84(April):106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504
11. Fuad M, Oehadian A, Prihatni D, Marthoenis M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *Althea Med J*. 2021;8(1):1-6. doi:10.15850/amj.v8n1.2255
12. Sara, Nehring. Amandeep, Bansal. Bhupendra P. *C Reactive Protein*.; 2021.
13. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):561-563. doi:10.4269/ajtmh.20-0473
14. Lestari N, Ichsan B. Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Keparahan Dan Kematian Pasien COVID-19. *Biomedika*. 2020;13(1):83-94. doi:10.23917/biomedika.v13i1.13544
15. Iskandar HRN. *Pengendalian Covid-19 Buku 2*.; 2021.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19. 2021. Accessed September 20, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-

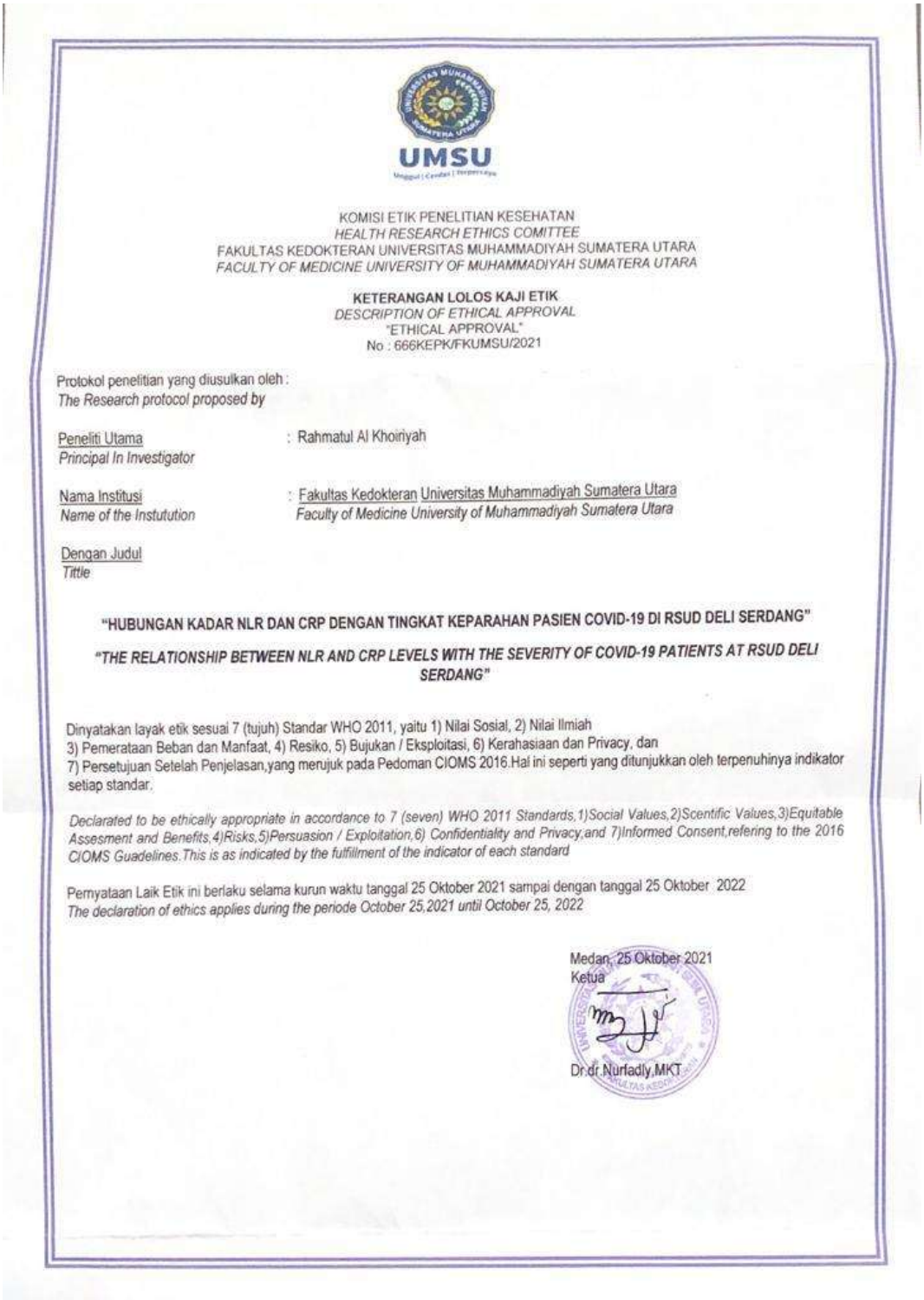
ncov/transmission/index.html
17. Isbaniah FDK. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*. Kemetrian Kesehatan RI; 2020.
18. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19 : Coronavirus replication , pathogenesis , and therapeutic strategies. :1-7. doi:10.3949/ccjm.87a.20047
19. Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2124-2125. doi:10.1093/eurheartj/ehaa396
20. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020*.; 2020. https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020
21. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2020;67(6):355-356. doi:10.1016/j.endinu.2020.04.001
22. Shibata S, Arima H, Asayama K, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(10):1028-1046. doi:10.1038/s41440-020-0515-0
23. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:1-12. doi:10.3332/ecancer.2016.702
24. Anggraini NWP, Sulistyowati S. Low neutrophil-to-lmphocyte ratio decreases risk of coronavirus disease in pregnant women. *Universa Med*. 2020;39(2):88. doi:10.18051/univmed.2020.v39.88-96
25. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106017
26. Rosyanti L, Hadi I. Respon Imunitas dan Badai Sitokin Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Literatur Review. *J Kesehat Madani Med*. 2020;11(02):176-201.
27. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1). doi:10.1186/s12967-020-02374-0
28. Sudiartha IPG, Wiargitha IK, Mahadewa TGB. Perbedaan nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) terhadap pemeriksaan kultur darah dalam mendiagnosis sepsis pada pasien peritonitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1):165. doi:10.15562/ism.v11i1.571
29. Berhandus C, Ongkowijaya JA, Pandelaki K. Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019. *e-CliniC*. 2021;9(2):370. doi:10.35790/ecl.v9i2.33043
30. Jesús A. Mosquera-Sulbaran Adriana Pedreañez, Yenddy Carrero and DC. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Wiley Public Heal Emerg Collect*. Published online 2021. doi:https://dx.doi.org/10.1002%2Frmv.2221

31. Kalma K. Studi Kadar C-Reactive Protein (Crp) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *J Media Anal Kesehat*. 2018;1(1). doi:10.32382/mak.v1i1.222
32. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;27(2):184. doi:10.24293/ijcpml.v27i2.1738
33. Article O. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. 2021;12(2):449-452. doi:10.15562/ism.v12i2.985
34. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;0(0):389-399. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
35. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409-2411. doi:10.1002/jmv.26097
36. Atmaja KS, Wicaksana AAGOS, Putra IWAS, Putra WWS. Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):680. doi:10.15562/ism.v12i2.971
37. Elviani R, Anwar C, Januar Sitorus R. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *JAMBI Med J "Jurnal Kedokt dan Kesehatan."* 2021;9(1):204-209. doi:10.22437/jmj.v9i1.11263
38. Kalantari H, Tabrizi AHH, Foroohi F. Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. *Gene Reports*. 2020;21(January). doi:10.1016/j.genrep.2020.100910
39. Putri, Putra, Mariko. Artikel penelitian kadar. *Hub Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat*. 2021;44(2):104-111.
40. Lestari NA, Retnoningrum D. Correlation between Platelet to Lymphocyte Ratio with C-Reactive Protein in COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;28(1):17-21. doi:10.24293/ijcpml.v28i1.1750
41. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):708. doi:10.15562/ism.v12i2.1143
42. Ibrahim F, Natasha A, Saharman YR, Sudarmono P. Preliminary report of COVID-19 testing: experience of the clinical microbiology laboratory Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia. *New Microbes New Infect*. 2020;37(April):100733. doi:10.1016/j.nmni.2020.100733
43. Wu Y, Chen C, Chan Y. The outbreak of COVID-19 : An overview. Published online 2019:217-220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000270>Wu
44. Agustiyah L, Ronoatmodjo S. Karakteristik Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di Rsud Al-Mulk Kota Sukabumi Periode September 2020 - Juni 2021. 2021;0231(September 2020):158-169.
45. Rahayu LA, Admiyanti JC, Khalda YI, Adha FR, Agistany NFF. Hipertensi, Diabetes Melitus Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19 : Sebuah Studi Literatur Tijauan Pustaka

Hypertension , Diabetes Mellitus , and Obesity As the Main Comorbidity Factors of Mortality in Covid-1. *J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2021;9:90-97.
46. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84(February):106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504
47. Rotty L, Kurube J, Harijanto PN, et al. The Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with C-reactive Protein and D-dimer Level among Indonesian COVID-19 Cases. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10:335-338. doi:10.3889/oamjms.2022.8545
48. Liu F, Li L, Xu M Da, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127(April):104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
49. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(11 November):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0242400

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Etichal Clearance*



UMSU

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 666KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama
Principal In Investigator : Rahmatul Al Khoiriyah

Nama Institusi
Name of the Instutution : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Tittle

"HUBUNGAN KADAR NLR DAN CRP DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19 DI RSUD DELI SERDANG"

"THE RELATIONSHIP BETWEEN NLR AND CRP LEVELS WITH THE SEVERITY OF COVID-19 PATIENTS AT RSUD DELI SERDANG"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan,yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016.Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

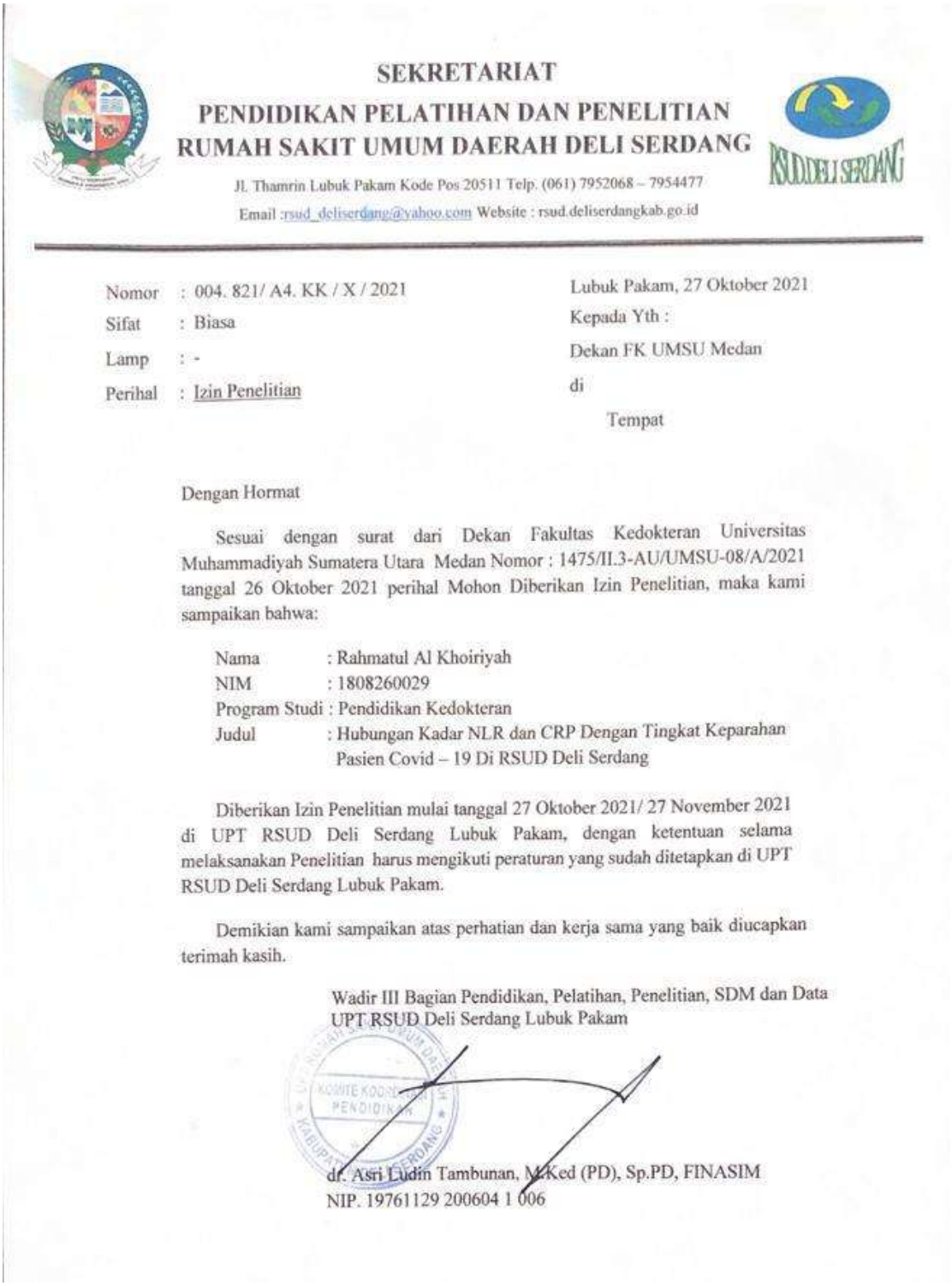
Declarated to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards,1)Social Values,2)Scentific Values,3)Equitable Assesment and Benefits,4)Risks,5)Persuasion / Exploitation,6) Confidentialty and Privacy,and 7)Informed Consent,refering to the 2016 CIOMS Guadelines.This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 25 Oktober 2021 sampai dengan tanggal 25 Oktober 2022
The declaration of ethics applies during the periode October 25,2021 until October 25, 2022

Medan, 25 Oktober 2021
Ketua

Dr.dr.Nurfadly,MKT

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



SEKRETARIAT
PENDIDIKAN PELATIHAN DAN PENELITIAN
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DELI SERDANG

Jl. Thamrin Lubuk Pakam Kode Pos 20511 Telp. (061) 7952068 – 7954477
Email :rsud_deliserdang@yahoo.com Website : rsud.deliserdangkab.go.id

Nomor : 004. 821/ A4. KK / X / 2021
Sifat : Biasa
Lamp : -
Perihal : Izin Penelitian

Lubuk Pakam, 27 Oktober 2021
Kepada Yth :
Dekan FK UMSU Medan
di
Tempat

Dengan Hormat

Sesuai dengan surat dari Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Medan Nomor : 1475/II.3-AU/UMSU-08/A/2021 tanggal 26 Oktober 2021 perihal Mohon Diberikan Izin Penelitian, maka kami sampaikan bahwa:

Nama : Rahmatul Al Khoiriyah
NIM : 1808260029
Program Studi : Pendidikan Kedokteran
Judul : Hubungan Kadar NLR dan CRP Dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid – 19 Di RSUD Deli Serdang

Diberikan Izin Penelitian mulai tanggal 27 Oktober 2021/ 27 November 2021 di UPT RSUD Deli Serdang Lubuk Pakam, dengan ketentuan selama melaksanakan Penelitian harus mengikuti peraturan yang sudah ditetapkan di UPT RSUD Deli Serdang Lubuk Pakam.

Demikian kami sampaikan atas perhatian dan kerja sama yang baik diucapkan terimah kasih.

Wadir III Bagian Pendidikan, Pelatihan, Penelitian, SDM dan Data
UPT RSUD Deli Serdang Lubuk Pakam

dr. Asri Ludin Tambunan, M.Ked (PD), Sp.PD, FINASIM
NIP. 19761129 200604 1 006

Lampiran 3. Hasil Penelitian

UMUR

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	18-60 thn	338	88.0	88.0	88.0
	>60 thn	46	12.0	12.0	100.0
	Total	384	100.0	100.0	

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	163	42.4	42.4	42.4
	Perempuan	221	57.6	57.6	100.0
	Total	384	100.0	100.0	

Tingkat Keparahan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sedang	327	85.2	85.2	85.2
	Berat	57	14.8	14.8	100.0
	Total	384	100.0	100.0	

Keluhan Utama

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Batuk	173	45.1	45.1	45.1
	Demam	88	22.9	22.9	68.0
	Sesak Nafas	83	21.6	21.6	89.6
	lemas	22	5.7	5.7	95.3
	mialgia	18	4.7	4.7	100.0
	Total	384	100.0	100.0	

Komorbid

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Hipertensi	26	6.8	6.8	6.8
	Diabetes	30	7.8	7.8	14.6
	Ginjal	1	.3	.3	14.8
	Tidak Berkomorbid	327	85.2	85.2	100.0
	Total	384	100.0	100.0	

NLR * T.Keparahan Crosstabulation

			T.Keparahan		
			Sedang	Berat	Total
NLR	Normal	Count	241	15	256
		Expected Count	218.0	38.0	256.0
		% within NLR	94.1%	5.9%	100.0%
		% within T.Keparahan	73.7%	26.3%	66.7%
		% of Total	62.8%	3.9%	66.7%
	Tidak Normal	Count	86	42	128
		Expected Count	109.0	19.0	128.0
		% within NLR	67.2%	32.8%	100.0%
		% within T.Keparahan	26.3%	73.7%	33.3%
		% of Total	22.4%	10.9%	33.3%
Total		Count	327	57	384
		Expected Count	327.0	57.0	384.0
		% within NLR	85.2%	14.8%	100.0%
		% within T.Keparahan	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	85.2%	14.8%	100.0%

CRP * T.Keparahan Crosstabulation

			T.Keparahan		
			Sedang	Berat	Total
CRP	Normal	Count	198	13	211
		Expected Count	179.7	31.3	211.0
		% within CRP	93.8%	6.2%	100.0%
		% within T.Keparahan	60.6%	22.8%	54.9%
		% of Total	51.6%	3.4%	54.9%
	Tidak Normal	Count	129	44	173
		Expected Count	147.3	25.7	173.0
		% within CRP	74.6%	25.4%	100.0%
		% within T.Keparahan	39.4%	77.2%	45.1%
		% of Total	33.6%	11.5%	45.1%
Total		Count	327	57	384
		Expected Count	327.0	57.0	384.0
		% within CRP	85.2%	14.8%	100.0%
		% within T.Keparahan	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	85.2%	14.8%	100.0%

Chi-Square Tests NLR

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	49.043[a]	1	.000		
Continuity Correction[b]	46.934	1	.000		
Likelihood Ratio	46.327	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	48.915	1	.000		
N of Valid Cases	384				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for NLR (Normal / Tidak Normal)	7.847	4.142	14.864
For cohort T.Keparahan = Sedang	1.401	1.237	1.588
For cohort T.Keparahan = Berat	.179	.103	.310
N of Valid Cases	384		

Chi-Square Tests CRP

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	27.932[a]	1	.000		
Continuity Correction[b]	26.429	1	.000		
Likelihood Ratio	28.711	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	27.860	1	.000		
N of Valid Cases	384				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 25,68.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval Lower	Upper
Odds Ratio for CRP (Normal / Tidak Normal)	5.195	2.692	10.024
For cohort T.Keparahan = Sedang	1.258	1.146	1.382
For cohort T.Keparahan = Berat	.242	.135	.435
N of Valid Cases	384		

Lampiran 4. Dokumentasi

Lampiran 6. Artikel Penelitian

Hubungan Kadar NLR Dan CRP Dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 Di RSUD Drs. H. Amri Tambunan

Rahmatul Al Khoiriyah[1], Asri Ludin Tambunan[2]

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Jln. Gedung Arca No.53, Medan-Sumatera Utara, 2019
rahmatultanjung@gmail.com, tambunanaci@gmail.com

Abstract

Coronavirus (CoV) of the same genus was also associated with disease outbreaks that occurred in 2002 and 2012 in East Asia and the Middle East known as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). A subgroup of patients with severe COVID-19 may have a dysregulated immune response that allows the development of viral hyperinflammation. Biomarkers that are in circulation can represent inflammatory and immune status that can be useful as potential predictors for the prognosis of COVID-19 patients, namely Neutrophil Lympocyte Ratio (NLR) and C-Reactive Protein (CRP). **General Objective:** To determine the relationship between NLR and CRP levels with the severity of Covid-19 patients at Drs. H. Amri Tambunan. **Methodology:** This research design is analytic observational with a cross sectional design where data collection is only taken once. By taking the sample using consecutive sampling where the sample selection by determining the subject that meets the research criteria is included in the study to analyze the relationship between NLR and CRP with the severity of COVID-19 patients at RSUD Drs. H. Amri Tambunan. **Results:** There is a relationship between NLR and CRP levels with the severity of COVID-19 with a p-value of 0.001 ($p<0.05$). Inflammation triggered by the virus increases the neutrophil-lymphocyte ratio and the potential for detecting tissue damage CRP is assessed according to the severity of COVID-19. **Conclusion:** Assessment of the neutrophil-lymphocyte ratio can improve evaluation for COVID-19 patients. Therefore, the use of the neutrophil-lymphocyte ratio can be recommended to assess the prognosis, evaluate the degree of disease based on the clinical symptoms of the patient and determine the appropriate treatment for COVID-19 patients. In addition, increased levels of C-Reactive Protein (CRP) have a significant relationship with clinical COVID-19 patients, which means that the higher levels of C-Reactive Protein (CRP), the clinical course of COVID-19 patients is classified as severe.

Keywords: ***Neutrophil Lymphocyte Ratio, C-Reactive Protein, COVID-19.***

Abstrak

Coronavirus (CoV) dengan genus yang sama juga dikaitkan dengan wabah penyakit yang terjadi pada tahun 2002 dan 2012 di Asia Timur dan Timur Tengah yang dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome (*MERS). Subkelompok pasien dengan COVID-19 yang parah dapat memiliki disregulasi respon imun yang memungkinkan berkembangnya hiperinflamasi virus. Biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19 yaitu *Neutrophil Lympocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP).**Tujuan Umum:** Mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. **Metodelogi:** Desain penelitian ini analitik observasional dengan desain *cross sectional* dimana pengambilan data hanya diambil satu kali pengambilan. Dengan pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dimana pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian untuk menganalisis hubungan NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. **Hasil:** Terdapat hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan COVID-19 dengan *p-value* 0.001 ($p<0.05$). Inflamasi yang dipicu karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit dan potensi dalam mendeteksi kerusakan jaringan CRP dinilai dapat melihat tingkat keparahan COVID-19 **Kesimpulan:** Penilaian rasio neutrofil-limfosit dapat meningkatkan evaluasi untuk pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan rasio neutrofil-limfosit dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien COVID-19. Selain itu, peningkatan kadar C-Reactive Protein (CRP) memiliki hubungan yang bermakna dengan klinis pasien COVID-19 yang artinya semakin tinggi kadar C-Reactive Protein (CRP) maka klinis pasien COVID-19 tergolong berat.

Kata Kunci: Rasio Neutrofil Limfosit, C-Reactive Protein, COVID-19.

PENDAHULUAN

Pada akhir 2019 muncul, untuk pertama kalinya dunia diperkenalkan dengan virus baru yang ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada tanggal 12 Desember 2019 yaitu novel coronavirus (2019-nCoV). Komite Internasional Taksonomi Virus kemudian mengubah istilah 2019-CoV menjadi SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) dan penyakitnya yang disebut dengan COVID-19. SARS-CoV-2 merupakan jenis virus yang berasal dari famili *coronaviridae* dan genus *betacoronavirus*.[1] *Coronavirus* (CoV) dengan genus yang sama juga dikaitkan dengan wabah penyakit yang terjadi pada tahun 2002 dan 2012 di Asia Timur dan Timur Tengah yang dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome (*MERS).[1]

Pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) secara resmi menetapkan wabah global COVID-19 sebagai pandemik. Menurut data COVID-19 dari Pusat Sains dan Teknik Sistem di Universitas Johns Hopkins, per tanggal 16 September 2021, lebih dari 2 ratus juta kasus COVID-19 yang telah dilaporkan di 216 negara dan wilayah dari enam benua, dan lebih dari 4.663.851 pasien meninggal.[2] Ketika sumber daya perawatan kesehatan kewalahan terjadi kematian yang tinggi. Amerika Serikat adalah negara dengan jumlah kasus terbanyak.[3]

Pada tanggal 7 September 2021 kasus konfirmasi positif COVID-19 di dunia dilaporkan sebanyak 221.134.742 kasus.[4] Sebesar 4-5% tingkat kematian akibat penyakit ini banyak terjadi pada kelompok usia di atas 65 tahun. Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia.[5] Kementerian Kesehatan Indonesia per tanggal 7 September 2021, melaporkan terdapat 4,1 juta positif dengan kematian mencapai 137.156.[6]

Provinsi Sumatera Utara per tanggal 17 September 2021 melaporkan kasus positif COVID-19 ialah sebanyak 3.905 kasus, di kota medan 1.442 kasus. Kabupaten Deli Serdang sebanyak 680 kasus.[7] Rumah Sakit Umum Deli Serdang merupakan Rumah Sakit Umum milik Pemerintah Kabupaten Deli Serdang, merupakan Pusat Rujukan Pelayanan dengan status Kelas B Pendidikan berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. RSUD merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien COVID-19 yang memiliki ruang khusus perawatan COVID-19 sebanyak 59 bed. Berdasarkan studi pendahuluan bahwa pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan periode Maret 2020 hingga Juli 2021 sebanyak 1.827 terkonfirmasi COVID-19 dengan rincian 152 pasien meninggal dan 1.675 pasien dikatakan sembuh.

Penyakit komorbid yang paling umum pada pasien COVID-19 adalah hipertensi dan diabetes yang dikaitkan dapat menyebabkan risiko

kematian yang lebih tinggi. Hipertensi dan diabetes sebagai penyakit penyerta dapat disebabkan oleh induksi badai sitokin.[8] Pasien dengan infeksi COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan memiliki penyakit pernapasan dengan demam, batuk, dan sesak nafas. Masa inkubasi berkisar antara 2 hari hingga 2 minggu setelah paparan.[1] Subkelompok pasien dengan COVID-19 yang parah dapat memiliki disregulasi respon imun yang memungkinkan berkembangnya hiperinflamasi virus. Semua pasien dengan COVID-19 harus diskrining untuk hiperinflamasi menggunakan parameter laboratorium untuk menurunkan angka mortalitas.[9] Oleh karena itu, biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19 yaitu *Neutrophil Lympocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP).[10]

Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, dan faktor nekrosis tumor, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel. Selain itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memicu progresivitas COVID-19.[10] Penelitian yang dilakukan M.Fuad, dkk menunjukkan bahwa pasien dengan gejala sedang hingga berat memiliki rata-rata yang lebih tinggi dari persentase neutrofil dibandingkan dengan pasien dengan gejla ringan Covid-19.[11]

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein reaktan fase akut yang terutama diinduksi oleh aksi IL-6 pada gen yang bertanggung jawab untuk transkripsi *C-Reactive Protein* (CRP) selama fase akut dari proses inflamasi/infeksi.[12] Tingkat protein C-reaktif dapat mencerminkan tingkat berat penyakit dan digunakan sebagai indikator utama untuk pemantauan penyakit.[13]

Penilaian rasio neutrofil-limfosit dapat meningkatkan evaluasi untuk pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan rasio neutrofil-limfosit dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien COVID-19. Selain itu, peningkatan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) memiliki hubungan yang bermakna dengan klinis pasien COVID-19 yang artinya semakin tinggi kadar *C-Reactive Protein* (CRP) maka klinis pasien COVID-19 tergolong berat. Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kadar *Neutrophil Lympocyte Ratio* (NLR) dan *Neutrophil Lympocyte Ratio* (CRP) dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain

cross sectional dimana pengambilan data hanya diambil satu kali pengambilan. Dengan pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dimana pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian untuk menganalisis hubungan NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang di rawat inap dengan diagnosis COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode Januiari 2021 – Agustus 2021.

ANALISIS DATA

Dilakukan analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat untuk mengetahui karakteristik demografi dan klinis pasien Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

Analisis bivariat menggunakan analisis statistik SPSS dengan *Uji Chi Square* untuk mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan derajat COVID-19 sedang dan berat. Signifikan jika P<0,05 dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUD Drs. H. Amri Tambunan pada bulan Oktober 2021-November 2021 . Sekitar 625 pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Sampel penelitian ini diperoleh dari data rekam medis dari bulan Januari 2021 hingga Agustus 2021 yaitu sebanyak 384 pasien. Data rekam medis pasien yang dikumpulkan merupakan data yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor 666KEPK/FKUMSU/2021.

Tabel 4.1 Data Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik	N	%
Usia		
18-60	338	88
>60	46	12
Jenis Kelamin		
Laki-laki	163	42.4
Perempuan	221	57.6
Tingkat Keparahan		
Sedang	327	85.2
Berat	57	14.8
Keluhan Utama		
Batuk	173	45.1
Demam	88	22.9
Sesak napas	83	21.6
Lemas	22	5.7
Mialgia	18	4.7
Komorbid		
Diabetes Melitus	26	6.8
Hipertensi	30	7.8
Penyakit Ginjal Kronis	1	3
Tidak berkomorbid	327	85.2

Berdasarkan tabel 4.1 didapatkan hasil bahwa mayoritas subjek pada penelitian ini berusia 18-60 tahun sebanyak 338 orang (88%).[36] Berdasarkan jenis kelamin pasien

covid-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan paling banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebanyak 221 orang (57,6%). Pada tingkat keparahan paling banyak yaitu, kategori sedang sebanyak 327 orang (85,2%). Pasien covid-19 yang datang berobat di RSUD Drs. H. Amri Tambunan umumnya datang dengan keluhan utama berupa batuk, yaitu sebanyak 17 orang (45,1%). Pasien covid-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan rata-rata tidak memiliki komorbid yaitu sebanyak 327 orang (85,2%), sedangkan komorbid terbanyak yang diderita pasien covid-19 adalah hipertensi yaitu sebanyak 30 orang (7,8%).

Tabel 4.2 Kadar NLR Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

NLR	Tingkat Keparahan						Total	
	Sedang			Berat				
	Min-Maks	N	%	Min-Maks	N	%	N	%
Normal	0.29-3.09	241	94.1	0.63-0.72	15	5.9	256	100
Tidak Normal	3.4-13.9	86	67.2	3.31-49.78	42	32.8	128	100

Berdasarkan tabel 4.2, pasien dengan kadar NLR normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 241 pasien (94.1%) dan pasien dengan kadar NLR tidak normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 86 pasien (67.2%).

Tabel 4.3 Kadar CRP Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

CRP	Tingkat Keparahan						Total	
	Sedang			Berat				
	Min-Maks	N	%	Min-Maks	N	%	N	%
Normal	5-9.8	198	93.8	5-7.4	13	6.2	211	100
Tidak Normal	13-159	129	74.6	19.6-169	44	25.4	173	100

Berdasarkan tabel 4.3, pasien dengan kadar CRP normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 198 pasien (93.8%) dan pasien dengan kadar CRP tidak normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang 129 pasien (74.6%).

Tabel 4.4 Hubungan antara NLR dan Tingkat Keparahan

NLR	Tingkat Keparahan				Total		*p-value*	**RP (95% CI)*
	Sedang		Berat					
	N	%	N	%	N	%		
Normal	241	94.1	15	5.9	256	100	0.001	7.874 (4.142-14.864)
Tidak Normal	86	67.2	42	32.8	128	100		

**Ratio Prevalence*

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara Kadar NLR dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 dengan *p-velue* 0.001, pasien dengan kadar NLR tidak normal perkiraan risikonya 7.874 kali mengalami tingkat keparahan berat dibanding dengan pasien yang memiliki kadar NLR normal, dengan 95% CI (4.142-14.864).

Tabel 4.5 Hubungan antara CRP dan Tingkat Keparahan

CRP	Tingkat Keparahan				Total		*p-value*	**RP (95% CI)*
	Sedang		Berat					
	N	%	N	%	N	%		
Normal	198	93.8	13	6.2	211	100	0.001	5.195 (2.692-10.024)
Tidak Normal	129	74.6	44	25.4	173	100		

**Ratio Prevalence*

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara Kadar CRP dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 dengan *p-velue* 0.001, pasien dengan kadar CRP tidak normal perkiraan risikonya 5.195 kali mengalami tingkat keparahan berat dibanding dengan pasien yang memiliki kadar CRP normal, dengan 95% CI (2.692-10.024).

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Drs.H. Amri Tambunan berdasarkan usia, dari 384 pasien COVID-19 mayoritas usia pasien yaitu 18-60 tahun. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Atmaja *et al* usia diatas 60 tahun sebanyak 161 orang (73%) sedangkan pasien usia 18-60 tahun sebanyak 62 orang (27%).[36] Rata-rata usia pada penelitian ini 18-60 mungkin yang lebih banyak dating berobat ke rumah sakit ini. Perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh usia produktif, kemungkinan penularan COVID-19 akan lebih besar karena mobilitas dan aktivitas tinggi di luar rumah.[37] CSIS juga mengungkapkan hal yang

sama bahwa penyebaran infeksi berasal dari kelompok usia yang lebih muda. Pada penelitian di Italia awalnya, beberapa kasus tercatat terjadi pada usia lebih tua, tetapi seiring penyebaran COVID-19 orang yang lebih muda terinfeksi dalam jumlah yang besar.[38] Usia lanjut juga berisiko terinfeksi seiring dengan menurunnya imunitas alami yang dimana usia lanjut telah banyak mengkonsumsi obat dalam waktu bersamaan dalam upaya terapi komorbid yang mengakibatkan penurunan fungsi organ. Pada usia lanjut juga kemungkinan mengalami ekspresi ACE2 yang berlebihan sebagai tanda dari penurunan imunitas, penurunan fungsi organ, dan kehadiran komorbid.[39]

Dari hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin, dari 384 pasien terbanyak pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 221 orang (57.6%) dan diikuti dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 163 orang (42.4%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Lestari *et al* pasien terbanyak perempuan yaitu, 22 perempuan (66.7%) dan 11 laki-laki (33.3%).[40] Berdasarkan studi meta-analisis yang menghubungkan jenis kelamin dan risiko infeksi COVID-19 Pria diketahui memiliki risiko infeksi 28% lebih tinggi daripada wanita. Dibandingkan dengan hubungan antara jenis kelamin dan kematian, pria memiliki risiko kematian 1,86% lebih tinggi daripada wanita. Laki-laki diketahui memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi, hal ini terkait hormon seksual yang menyebabkan laki-laki lebih berisiko untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, perempuan merupakan heterozigot sedangkan laki-laki homozigot, sehingga berpotensi meningkatkan ekspresor ACE2. Infeksi SARS-CoV-2 dan beberapa gejala klinis lainnya mampu dinetralkan karena perempuan membawa alel X heterozigot yang disebut diamorfisme seksual.[39] Dari hasil penelitian berdasarkan proporsi tingkat keparahan didapatkan tingkat keparahan terbanyak adalah tingkat keparahan sedang sebanyak 327 orang (85.2%). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Berhandus *et al* tingkat keparahan berat berjumlah 22 orang (55%) lebih banyak dibandingkan tingkat keparahan sedang yaitu 18 orang (45%).[29] Mengenai saturasi oksigen darah pada pasien COVID-19, rata-rata saturasi oksigen darah semua pasien dalam penelitian ini adalah >93%, terlepas dari tingkat keparahan gejala. Hal ini terjadi karena lebih banyak pasien dengan gejala sedang yang berpartisipasi dalam penelitian, yaitu 85.2% dari total sampel. Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang merinci perbedaan saturasi oksigen perifer berdasarkan tingkat klinis COVID-19, dan dengan demikian hanya dapat digeneralisasikan sementara, pada pasien dengan gejala berat biasanya menunjukkan tingkat saturasi oksigen <93%, yang mengarah ke prognosis yang lebih buruk.[41] Pada studi yang dilakukan di Jakarta juga menunjukkan lebih banyak penderita gejala sedang berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dibandingkan pasien dengan gejala ringan atau tanpa gejala.[42]

Dari hasil penelitian berdasarkan keluhan utama pasien Covid-19 didapatkan keluhan utama batuk sebanyak 173 orang (45.1%) dan diikuti dengan demam sebanyak 88 orang (22.9%). Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Y.Wu et al menunjukkan gejala yang paling umum adalah demam (83%-98%), batuk (76%-82%) dan sesak napas (31%-55%. Gejala yang biasanya dimulai dengan sindrom nonspesifik, termasuk demam, batuk kering dan kelelahan. Virus 2019-nCoV dapat masuk ke tubuh melalui saluran pernapasan atau permukaan mukos seperti konjungtiva. Virus memiliki tropisme preferensial untuk sel epitel saluran pernapasan seperti SARS.[43] Gejala pada sistem pernapasan sering ditemukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 karena virus dapat berlekatan dengan sel inang yang mengekspresikan resptor *Angiotensin-converting Enzyme 2* (ACE2) dengan jumlah yang sangat berlimpah pada organ saluran pernapasan.[44]

Dari hasil penelitian berdasarkan proporsi komorbid didapatkan penyakit komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 adalah hipertensi sebanyak 30 orang (7.8%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Sanyaolu *et al* komorbid paling tinggi adalah hipertensi (15.8%) dan paling rendah gangguan ginjal (0.8%).[8] Hal ini disebabkan oleh peningkatan converting enzyme inhibitor (ACEi) pada pasien hipertensi dengan COVID-19 yang dapat menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi COVID-19, terutama pasien dengan penggunaan penghambat reseptor angiotensin II (ARB) dan pengobatan angiotensin dengan penghambat enzim pengubah asetil (ACEI). Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel endotel, sehingga disfungsi sel endotel sering terjadi pada pasien hipertensi yang dimana terdapat peningkatan ekspresi reseptor ACE-2. Sehingga disfungsi endotel vaskular pada pasien COVID-19 dengan hipertensi meningkatkan keparahan infeksi dan hingga risiko kematian.[45]

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.001, sejalan dengan penelitian Rotty *et al* terdapat hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.002, yang dimana NLR yang tidak normal juga dikaitkan dengan derajat keparahan berat pada penyakit COVID-19 yang memiliki risiko kematian dikarenakan peningkatan kadar neutrofil akibat respon inflamasi dan karena limfositopenia akibat pengekspresian reseptor ACE-2 yang menjadikannya salah satu target infeksi, peningkatan sitokin inflamasi yang dapat memicu pengurangan limfosit.[47] Limfositopenia pada pasien COVID-19 dapat menginduksi apoptosis dan piroptosis limfosit, penekanan sumsum tulang karena pelepasan sitokin proinflamasi, penekanan timus, kematian sel limfosit yang diinduksi oleh aktivasi, redistribusi jaringan limfosit dan beberapa jalur lainnya.[47] Peningkatan rasio neutrophil-limfosit memicu progresivitas COVID-19 yang dimana respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama

bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit.[46]

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.001, sejalan dengan penelitian Barhandus *et al* terdapat hubungan antara CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* 0.0001.[29] Pada penelitian K. Atmaja *et al* juga terdapat hubungan CRP dengan tingkat keparahan COVID-19 dengan *p-value* 0.001.[36] CRP adalah protein fase akut non-spesifik yang diinduksi IL-6 di hati dan biomarker sensitif peradangan, infeksi dan kerusakan jaringan. Tingkat eskpresi CRP biasanya rendah tetapi meningkat dengan cepat dan signifikan selama respon inflamasi akut.[48] Hati menghasilkan sejumlah besar CRP yang diprodukasi tubuh sebagai respons terhadap inflamasi. Protein ini sangat sensitif sebagai biomarker untuk peradangan, kerusakan jaringan dan infeksi. Tingkat CRP sangat berkolerasi dengan tingkat peradangan. Karena potensinya dalam mendeteksi kerusakan jaringan, CRP dinilai dapat melihat tingkat keparahan COVID-19.[49]

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan periode Januari 2021-Agustus 2021, maka dapat diambil beberapa kesimpulan, yaitu

1. Status demografi pada kasus COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan dijumpai paling banyak terjadi pada perempuan dibanding laki-laki. Usia terbanyak yaitu 18-60 tahun (88%).
2. Tingkat keparahan yang paling banyak terjadi adalah tingkat keparahan sedang (85.2%).
3. Keluhan utama COVID-19 yang paling umum pada pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan meliputi batuk (45%), demam (22.9%), sesak napas (21.6%), lemas (5.7%), mialgia (4.7%).
4. Sebagian besar pasien COVID-19 memiliki komorbid hipertensi (7.8%).
5. Terdapat hubungan NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* = 0.001 ($p < 0.05$)
6. Terdapat hubungan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *p-value* = 0.001 ($p < 0.05$).

SARAN

Berdasarkan hasil pembahasan yang telah dilakukan dalam penelitian ini, maka penulis dapat memberikan saran-saran sebagai berikut :

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan usia dengan tingkat keparahan

sedang-berat pada pasien COVID-19.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan komorbid pasien dengan peningkatan kadar NLR dan CRP.

REFERENSI

1. Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCoV) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):P7-P8. doi:10.1164/rccm.2014P7
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Accessed September 16, 2021. https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6
3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Heal*. 2020;25(3):278-280. doi:10.1111/tmi.13383
4. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021. https://covid19.who.int/
5. Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan HA. Penyakit Virus Corona 2019. *RESPIROLOGI Indones*. 2020;40(2):119-129.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Virus COVID-19 di Indonesia. Published 2021. https://www.kemkes.go.id/
7. Diskominfo Provsu. Update Data COVID-19 di Provinsi Sumatera Utara Tanggal 07 September 2021. Accessed September 8, 2021. https://covid19.sumutprov.go.id/article/title/perkembangan-kasus-covid19-tanggal-07-September-2021-di-provinsi-sumatera-utara
8. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1069-1076. doi:10.1007/s42399-020-00363-4
9. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733-1734. doi:10.1002/jmv.25819
10. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84(April):106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504
11. Fuad M, Oehadian A, Prihatni D, Marthoenis M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *Althea Med J*. 2021;8(1):1-6. doi:10.15850/amj.v8n1.2255
12. Sara, Nehring. Amandeep, Bansal. Bhupendra P. *C Reactive Protein*.; 2021.
13. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):561-563. doi:10.4269/ajtmh.20-0473
14. Lestari N, Ichsan B. Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Keparahan Dan Kematian Pasien

COVID-19. *Biomedika*. 2020;13(1):83-94. doi:10.23917/biomedika.v13i1.13544

15. Iskandar HRN. *Pengendalian Covid-19 Buku 2*.; 2021.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19. 2021. Accessed September 20, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/index.html
17. Isbaniah FDK. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*. Kemetrian Kesehatan RI; 2020.
18. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19 : Coronavirus replication , pathogenesis , and therapeutic strategies. :1-7. doi:10.3949/ccjm.87a.20047
19. Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2124-2125. doi:10.1093/eurheartj/ehaa396
20. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020*.; 2020. https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020
21. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2020;67(6):355-356. doi:10.1016/j.endinu.2020.04.001
22. Shibata S, Arima H, Asayama K, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(10):1028-1046. doi:10.1038/s41440-020-0515-0
23. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:1-12. doi:10.3332/ecancer.2016.702
24. Anggraini NWP, Sulistyowati S. Low neutrophil-to-lmphocyte ratio decreases risk of coronavirus disease in pregnant women. *Universa Med*. 2020;39(2):88. doi:10.18051/univmed.2020.v39.88-96
25. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106017
26. Rosyanti L, Hadi I. Respon Imunitas dan Badai Sitokin Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Literatur Review. *J Kesehat Madani Med*. 2020;11(02):176-201.
27. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1). doi:10.1186/s12967-020-02374-0
28. Sudiartha IPG, Wiargitha IK, Mahadewa TGB. Perbedaan nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio

(NLR) terhadap pemeriksaan kultur darah dalam mendiagnosis sepsis pada pasien peritonitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1):165. doi:10.15562/ism.v11i1.571

29. Berhandus C, Ongkowijaya JA, Pandelaki K. Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019. *e-CliniC*. 2021;9(2):370. doi:10.35790/ecl.v9i2.33043
30. Jesús A. Mosquera-Sulbaran Adriana Pedreañez, Yenddy Carrero and DC. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Wiley Public Heal Emerg Collect*. Published online 2021. doi:https://dx.doi.org/10.1002%2Frmv.2221
31. Kalma K. Studi Kadar C-Reactive Protein (Crp) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *J Media Anal Kesehat*. 2018;1(1). doi:10.32382/mak.v1i1.222
32. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;27(2):184. doi:10.24293/ijcpml.v27i2.1738
33. Article O. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. 2021;12(2):449-452. doi:10.15562/ism.v12i2.985
34. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;0(0):389-399. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
35. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409-2411. doi:10.1002/jmv.26097
36. Atmaja KS, Wicaksana AAGOS, Putra IWAS, Putra WWS. Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):680. doi:10.15562/ism.v12i2.971
37. Elviani R, Anwar C, Januar Sitorus R. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *JAMBI Med J "Jurnal Kedokt dan Kesehatan."* 2021;9(1):204-209. doi:10.22437/jmj.v9i1.11263
38. Kalantari H, Tabrizi AHH, Foroohi F. Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. *Gene Reports*. 2020;21(January). doi:10.1016/j.genrep.2020.100910
39. Putri, Putra, Mariko. Artikel penelitian kadar. *Hub Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat*. 2021;44(2):104-111.
40. Lestari NA, Retnoningrum D. Correlation between Platelet to Lymphocyte Ratio with C-Reactive Protein in COVID-19

Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;28(1):17-21. doi:10.24293/ijcpml.v28i1.1750

41. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):708. doi:10.15562/ism.v12i2.1143
42. Ibrahim F, Natasha A, Saharman YR, Sudarmono P. Preliminary report of COVID-19 testing: experience of the clinical microbiology laboratory Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia. *New Microbes New Infect*. 2020;37(April):100733. doi:10.1016/j.nmni.2020.100733
43. Wu Y, Chen C, Chan Y. The outbreak of COVID-19 : An overview. Published online 2019:217-220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000270>Wu
44. Agustiyah L, Ronoatmodjo S. Karakteristik Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di Rsud Al-Mulk Kota Sukabumi Periode September 2020 - Juni 2021. 2021;0231(September 2020):158-169.
45. Rahayu LA, Admiyanti JC, Khalda YI, Adha FR, Agistany NFF. Hipertensi, Diabetes Melitus Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19 : Sebuah Studi Literatur Tijauan Pustaka Hypertension , Diabetes Mellitus , and Obesity As the Main Comorbidity Factors of Mortality in Covid-1. *J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2021;9:90-97.
46. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84(February):106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504
47. Rotty L, Kurube J, Harijanto PN, et al. The Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with C-reactive Protein and D-dimer Level among Indonesian COVID-19 Cases. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10:335-338. doi:10.3889/oamjms.2022.8545
48. Liu F, Li L, Xu M Da, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127(April):104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
49. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(11 November):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0242400