

**HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO (NLR)
DENGAN MORTALITAS PASIEN CORONAVIRUS
(COVID 19) DERAJAT BERAT DI RS UD DR PIRNGADI
MEDAN TAHUN 2020-2021**

SKRIPSI



Oleh :

RASYIDAH NUR ZAIN

1908260032

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2023

**HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO (NLR)
DENGAN MORTALITAS PASIEN CORONAVIRUS
(COVID19) DERAJAT BERAT DI RSUD DR PIRNGADI
MEDAN TAHUN 2020-2021**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran**



Oleh :

RASYIDAH NUR ZAIN

1908260032

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2023

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Rasyidah Nur Zain

NPM : 1908260032

Judul Skripsi : Hubungan Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) Dengan Mortalitas
Pasien Coronavirus (COVID 19) Derajat Berat di RSUD
DR PIRNGADI MEDAN TAHUN 2020-2021.

Demikianlah pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 11 januari 2023



(Rasyidah Nur Zain)



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Rasyidah Nur Zain
NPM : 1908260032
Judul : Hubungan Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) dengan Mortalitas Pasien CoronaVirus (COVID19) di RSUD DR PIRNGADI MEDAN TAHUN 2020-2021

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

Pembinbing,

(dr. Hapsah, M.Ked (Paru), Sp.P)

Penguji 1

(dr. Amiruddin, Sp.P)

Penguji 2

(dr. Yuli Syafitri, Sp.PK)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

(dr. Sri Yulianita Siregar, Sp. THT-KL(K))
NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
FK UMSU

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

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 11 Januari 2023

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala, karena rahmat dan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Hubungan Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) dengan Mortalitas Pasien COVID19 Derajat Berat di RSUD DR PIRNGADI MEDAN TAHUN 2020-2021**” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Shalawat dan salam selalu tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad Shalallahu 'Alaihi Wassalam, yang telah membawa zaman jahiliyah menuju jaman 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. 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 Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
3. Ibu dr. Hapsah, M. Ked (P), Sp.P. Selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
4. Bapak dr. Amiruddin, M. Ked (P). P. Selaku Penguji 1 saya. Terima kasih atas waktu, ilmu serta masukkan yang berharga hingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
5. Ibu dr. Yuli Syafitri, Sp. PK. Selaku Penguji II saya. Terima kasih atas waktu, ilmu, serta masukkan yang berharga hingga skripsi ini terselesaikan dengan sangat baik.

6. Kepada kedua orang tua saya yang teristimewa. Ayahanda Zainal Arifin, S.Ag dan ibunda Ngatiyem lubis yang senantiasa memberikan doa,motivasi,dorongan dan fasilitas selama proses penyelesaian Pendidikan dokter.
7. Kepada teman-teman saya asya,vivi,fandy,fifi yang telah memberikan dukungan serta bantuan selama proses penyelesaian Pendidikan dokter

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap kepada ALLAH SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Wassalamu 'alakiyum Warahmatullahi Wabarakatuh

Medan, 11 januari 2023

Penulis

(Rasyidah Nur Zain)

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Rasyidah Nur Zain

NPM :1908260032

Fakultas : Kedokteran

Demi Pengembangan ilmu pengetahuan,menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atas skripsi saya yang berjudul “ **Hubungan Neutrofil Limfosit Ratio Dengan Mortalitas Pasien Coronavirus (COVID19) Derajat Berat di RSUD DR PIRNGADI MEDAN TAHUN 2020-2021**”.

Dengan Hak bebas Royalti Non Eksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan,mengelola dalam bentuk pangkalan data. Merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta, dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dengan pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Medan

Pada tanggal: 11 januari 2023

Yang menyatakan

(Rasyidah Nur Zain)

ABSTRAK

Pendahuluan: Neutrofil limfosit ratio adalah pemeriksaan sederhana yang didapatkan dari darah lengkap, dengan membagi neutrofil absolut dan limfosit absolut. NLR menjadi faktor risiko Independen kematian pasien COVID19 derajat berat hal ini terjadi karena ketidakseimbangan sistem imun disebabkan proses inflamasi yang berlebihan dan terjadinya badai sitokin mengakibatkan kerusakan jaringan yang luas. Angka kematian COVID19 derajat berat meningkat akibat dari peningkatan NLR, sehingga NLR dapat menjadi acuan utama pada COVID19 derajat berat dan dapat menurunkan angka mortalitas COVID19 derajat berat. **Tujuan Umum:** Untuk mengetahui hubungan nilai neutrofil limfosit ratio dengan angka kematian pasien COVID19 derajat berat di RSUD Dr Pirngadi Medan April 2020 – Desember 2021. **Metodologi:** Jenis penelitian ini adalah analitik dengan desain penelitian retrospektif. Pengambilan data dilakukan metode purposive sampling berupa rekam medis yang memenuhi kriteria, di RSUD DR PIRNGADI MEDAN 2020-2021. **Hasil:** Terdapat hubungan Nilai NLR dengan mortalitas COVID19 derajat berat. **Kesimpulan:** NLR dapat direkomendasikan sebagai biomarker inflamasi

Kata Kunci: NLR, COVID19, Derajat berat, Mortalitas

ABSTRACT

Introduction: Neutrophil lymphocyte ratio is a simple test obtained from whole blood, by dividing absolute neutrophils and absolute lymphocytes. NLR is an independent risk factor for the death of severe COVID19 patients, this occurs due to an imbalance in the immune system due to excessive inflammatory processes and the occurrence of cytokine storms resulting in extensive tissue damage. The mortality rate of severe COVID19 increases due to an increase in NLR, so NLR can be the main reference in severe COVID19 and can reduce the mortality rate of severe COVID19. **General Objective:** To determine the relationship between the value of neutrophil lymphocyte ratio and the mortality rate of severe COVID19 patients at RSUD Dr. Pirngadi Medan April 2020 - December 2021. **Methodology:** This type of research is analytic with a retrospective research design. Data collection was carried out by purposive sampling method in the form of medical records that met the criteria, at RSUD DR PIRNGADI MEDAN 2020-2021. **Results:** There is a relationship between NLR value and severe COVID19 mortality. **Conclusion:** NLR can be recommended as an inflammatory biomarker.

Keywords: NLR, COVID19, Severe degree, Mortality

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 CORONAVIRUS	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Struktur	7
2.1.4 Transmisi	8
2.1.5 Faktor Risiko.....	8
2.1.6 Patogenesis	9
2.1.7 Diagnosis.....	11
2.1.8 Tatalaksana.....	14
2.1.9 Angka Mortalitas COVID19	25
2.1.10 Peran Neutrofil Pada COVID19	27
2.1.11 Peran Limfosit Pada COVID19	28
2.1.12 Peran Respon imun Pada COVID19	30
2.1.13 Hubungan NLR dengan Mortalitas COVID19	32
2.1.14 Kerangka Teori Penelitian	34
2.1.15 Kerangka Konsep Penelitian.....	35
2.1.16 Hipotesis	35
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	36
3.1 Definisi Operasional	36
3.2 Jenis penelitian	37
3.3 Waktu Dan Tempat Penelitian	37

3.3.1 Waktu penelitian	37
3.3.2 Tempat penelitian.....	37
3.4 Populasi dan sampel	38
3.4.1 Populasi	38
3.4.2 Sampel.....	38
3.5 Prosedur Pengambilan dan Besar Sampel	38
3.5.1 Sampel Data	38
3.5.2 Besar Sampel	38
3.5.3 Kriteria inklusi	39
3.5.4 Kriteria Eksklusi	39
3.6 Identifikasi Variabel	40
3.7 Teknik Pengumpulan Data.....	40
3.8 Pengelolaan Data dan Analisis Data	41
3.8.1 Pengelolaan Data	41
3.8.2 Analisis Data	42
3.9 Kerangka Kerja	42
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Hasil Penelitian	43
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	43
4.1.2 Hubungan NLR dengan Mortalitas	45
4.2 Pembahasan	45
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Coronavirus	7
Gambar 2.2 Algoritma Penanganan Pasien COVID19	23
Gambar 2.3 Pilihan Terapi dan Rencana Pemeriksaan Untuk Pasien Terkonfirmasi	24
Gambar 2.4 Kerangka Teori.....	34
Gambar 2.5 Kerangka Konsep	35

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tatalaksana COVID19 asimptomatic	15
Tabel 2.2 Tatalaksana COVID19 Derajat ringan.....	16
Tabel 2.3 Tatalaksana COVID19 derajat sedang.....	17
Tabel 2.4 Tatalaksana COVID19 derajat berat/kritis.....	20
Tabel 2.5 Terapi Tambahan COVID19.....	22
Tabel 3.1 Definisi Operasional	36
Tabel 3.2 Waktu Penelitian.....	37
Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian COVID19 derajat berat	43
Tabel 4.2 Karakteristik Nilai NLR pasien COVID19 derajat berat	44
Tabel 4.3 Hubungan NLR dengan Mortalitas	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Ethical clearance</i>	60
Lampiran 2 Surat selesai izin penelitian	61
Lampiran 3 Data penelitian	62
Lampiran 4 Hasil penelitain	67
Lampiran 5 Dokumentasi	72
Lampiran 6 Daftar riwayat hidup	73
Lampiran 7 Artikel penelitian7	74

DAFTAR SINGKATAN

SARS CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus</i>
COVID19	<i>CoronaVirus Disease 2019</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ACE-2	<i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
LED	Laju endap darah
CRP	<i>C Reaktif Protein</i>
NLR	Neutrofil limfosit rasio
RBD	<i>Receptor Binding Motif</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
DAMPs	<i>Damage Associated Molecular Pattern</i>
PAMPs	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
MCP 1	<i>Monocyte Chemoattractants type 1</i>
IP-10	<i>Interferon Gamma Induced Protein 10</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
OMAI	Obat modern asli Indonesia
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
HFNC	<i>High Flow Nasal Cannula</i>
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
MSCs	<i>Mesenchymal Stem cell</i>
IVIG	<i>Intravenous Immunoglobulin</i>
UFH	<i>Unfractionated heparin</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
ADCC	<i>Antibody Dependent Cell Mediated Cell</i>

PMN	Polimorfonuklear
NET	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
PRR	<i>pattern recognition receptors</i>
TLR3	<i>Tol Endosome</i>
RIG-1	<i>Retinoid Acid Inducible Receptor</i>
MDA	<i>Melanoma Differentiation Associated Protein</i>
JAKs	<i>Transaktivasi Janus Kinases</i>
STAT	<i>Signal Transducers And Activators Of Transcription</i>
Fas L	<i>Fas-Fas Ligand</i>
DR5	<i>TRAIL-Death Receptor 5</i>
PCR	<i>Polymerase Chain React</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada bulan Desember akhir tahun 2019, terjadi wabah besar yang melanda dunia yang merupakan virus yang disebut sebagai coronavirus yang pertama terjadi di Wuhan China.¹ Virus ini lebih dikenal dengan nama SARS-CoV-2 karena memiliki kemiripan 82% genom sequence dengan SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus*).² Penyakit yang disebabkan oleh (*Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus*) disebut sebagai COVID19 (*CoronaVirus disease 2019*).

World Health Organization telah menetapkan COVID19 sebagai pandemik secara global pada tanggal 11 Maret 2020. Penularan coronavirus 19 (COVID19) terjadi melalui droplet yang menyerang saluran pernapasan melalui reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) sehingga dapat menyebabkan pneumonia berat yaitu *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).^{2,3,4,5}

Penularan COVID19 sangat cepat menyebar sehingga memiliki dampak yang berbahaya bagi seluruh warga Indonesia dan berbagai warga negara lainnya dan terus mengalami lonjakan dari kasus COVID19 dimana telah tercatat kasus dari WHO dengan total jumlah kasus sebanyak lebih dari 186,5 juta jiwa di dunia per 5 Juli 2021 dengan jumlah kematian sekitar 4 juta.^{5,6}

Di Indonesia telah tercatat kasus COVID19 per tanggal 5 Juli mencapai 2.527.203 kasus dengan jumlah kematian 55.464. Sedangkan berdasarkan data Kementerian Republik Indonesia telah tercatat jumlah kasus yang terkonfirmasi COVID19 per tanggal 2 Oktober 2021 di Indonesia sebanyak 4.218.142 kasus.^{6,7}

Coronavirus (COVID19) ini memiliki struktur dimana virus ini merupakan virus RNA yang memiliki partikel 120-160 nm dan termasuk dalam genus *betacoronavirus*.¹ Virus ini memiliki protein spike atau protein S dengan ukuran 9-12 nm. Proses dari virulensinya memiliki hubungan dengan protein struktural

dan protein non struktural. Protein non struktural memiliki 16 protein yang dikode oleh ORF. Bagian 1/3 dari rangkaian virus yang tidak memiliki peran dalam proses replikasi atau transkripsi. Namun memiliki peran dalam mengkode 4 protein struktural yaitu protein S, protein E, protein M. Keseluruhan dari coronavirus mengkode permukaan glikoprotein yaitu protein S yang berikatan dengan reseptor inang dan menjadi jalan masuk virus kedalam sel.⁵

Gejala yang muncul pada pasien COVID19 sangat bervariasi dan berdasarkan derajat pada pasien COVID19 dimulai dari derajat asimtomatik, gejala ringan, gejala berat, gejala kritis. Sehingga pemeriksaan laboratorium sangat penting dilakukan untuk skrining, diagnostik, pemantauan serta memprediksi tingkat keparahan dari COVID19.^{8,9}

Dalam pemeriksaan hematologi akan mendapatkan hasil berupa limfopenia neutrofilia, eosinofilia, trombositopenia, anemia, peningkatan *laju endap darah* (LED) dan D dimer serta terjadinya peningkatan *neutrofil limfosit ratio* (NLR).^{8,9} Terjadinya peningkatan biomarker inflamasi ini menandakan telah terjadi proses inflamasi, selain pemeriksaan tersebut dapat melakukan pemeriksaan lainnya seperti *C-reaktif protein* (CRP) dan prokalsitonin.

C-reaktif protein (CRP) adalah protein yang diproduksi oleh tubuh sebagai respon inflamasi, pemeriksaan ini merupakan biomarker pada kardiomegali namun juga dapat diperiksa pada pasien COVID19. Pada pasien COVID19 akan terjadi peningkatan CRP pada derajat ringan hingga kritis sehingga pemeriksaan ini dapat meningkatkan pengobatan yang lebih optimal. Namun pemeriksaan CRP ini sendiri tidak mudah didapatkan karena biaya pemeriksaan yang tidak murah dan membutuhkan waktu cukup lama.¹⁰

Selanjutnya untuk mendeteksi terjadinya proses inflamasi dapat dilakukan pemeriksaan prokalsitonin, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk sepsis dan juga dapat digunakan sebagai pemeriksaan COVID19 sebagai biomarker inflamasi serta indikator perburukan COVID19.^{11,12} Prokalsitonin merupakan protein prekursor hormon kalsitonin, kadar prokalsitonin dalam serum biasanya

rendah namun akan meningkat bila terjadi infeksi bakteri dan sepsis namun pada infeksi virus akan menurun, hal ini dapat membedakan infeksi virus dan bakteri. Namun pada pasien COVID19 dengan derajat berat akan mengalami peningkatan oleh karena superinfeksi bakteri yang berkontribusi memperumit gambaran klinis. Dengan pemeriksaan ini dapat mengetahui prognosis yang akan terjadi.¹¹ Namun kekurangan dari pemeriksaan ini biaya yang tidak murah serta tidak mudah didapatkan.¹³

Dari beberapa pemeriksaan maka pemeriksaan *neutrofil limfosit ratio* (NLR) ini paling sederhana yang merupakan bagian dari pemeriksaan darah lengkap dengan cara mengukur membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit atau menggunakan persentase dimana persentase neutrofil dibagi dengan persentase limfosit. Pemeriksaan NLR ini digunakan untuk menilai terjadinya proses inflamasi, maka dari itu pemeriksaan NLR dapat digunakan sebagai biomarker status inflamasi sistemik dan juga dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit.^{14,15}

Neutrofil limfosit Ratio (NLR) salah satu faktor risiko independen kematian pasien COVID19 yang dirawat di rumah sakit hal ini terjadi karena gambaran dari keseimbangan antara respon imun bawaan (neutrofil) dan imunitas adaptif (limfosit).¹⁵ Pada kasus yang parah NLR yang lebih tinggi mengindikasikan disregulasi dari sistem imun yang berat dan tidak dapat mengurangi respon non spesifik yang berlebihan, respon inflamasi yang berlebihan dapat mengakibatkan badai sitokin dan kerusakan jaringan yang lebih luas sehingga hal ini menyebabkan terjadinya kematian.¹⁶

Sehingga dengan pengukuran ini dapat mengetahui prognosis dari suatu kondisi, bila NLR terjadi peningkatan dapat memperburuk prognostik serta meningkatkan angka mortalitas pasien COVID19 sebanyak 13,47% pada rawat inap sedangkan pada rumah sakit wuhan menyumbang angka mortalitas sebanyak 14,96%.¹⁷ Pada pasien derajat sedang dan berat memiliki nilai NLR lebih tinggi dibandingkan dengan derajat ringan, dengan nilai NLR awal pada pasien dengan derajat sedang dan berat 4,63-8,50 dan akan menurun menjadi 2,75-5,43 pada

akhir pengobatan sehingga memiliki peluang lebih besar untuk bertahan hidup. Penurunan dari nilai NLR tidak dapat diabaikan karena memiliki kemungkinan mengalami peningkatan NLR kembali sehingga mengalami peningkatan kematian, dengan NLR awalnya 7,00-15,17 l akan meningkat menjadi 14,33-23,25. Angka mortalitas akan lebih tinggi pada pasien dengan gejala sedang hingga berat sebanyak 16,6% dengan nilai NLR 6,54 dan terus mengalami peningkatan mortalitas diikuti dengan meningkatnya nilai NLR.¹⁵ Peningkatan dari nilai NLR dapat pula dilihat dari jenis kelamin dimana nilai NLR pada pria >5,8 dengan angka mortalitas (2,8%) dibandingkan dengan wanita 1,7% . Hal ini dapat mengetahui risiko kematian pada pria 3 kali lipat sesuai dengan peningkatan nilai NLR dibandingkan wanita .¹⁸

Berdasarkan uraian diatas serta penelitian sebelumnya dapat disimpulkan dengan pemeriksaan *neutrofil limfosit ratio* (NLR) dapat memprediksi terjadinya proses inflamasi. Inflamasi yang memicu badai sitokin dapat mengakibatkan pasien jatuh ke kondisi berat hingga dapat menyebabkan kematian, dengan adanya pemeriksaan NLR ini dapat menjadi langkah yang penting dalam pengobatan yang optimal sebagai bentuk pencegahan terjadinya badai sitokin. Maka nilai neutrofil limfosit ratio memiliki hubungan dengan angka mortalitas pasien COVID19, Sehingga peneliti tertarik untuk meneliti nilai NLR pada pasien COVID19 derajat berat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan dari nilai neutrofil limfosit rasio dengan angka mortalitas pasien COVID19 derajat berat di RSUD Dr Pirngadi Medan April 2020-Desember 2021.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan nilai neutrofil limfosit ratio dengan angka kematian pasien COVID19 derajat berat di RSUD Dr Pirngadi Medan April 2020 – Desember 2021.

1.3.2 Tujuan Khusus

Yang menjadi tujuan khusus pada penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui nilai NLR dengan angka mortalitas pasien COVID19 derajat berat pada wanita dan pria
2. Untuk mengetahui nilai NLR dengan angka mortalitas berdasarkan usia
3. Untuk mengetahui nilai NLR dengan angka mortalitas pasien COVID19 dengan atau tanpa komorbid
4. Untuk mengetahui distribusi dan frekuensi pasien terkonfirmasi COVID19 derajat berat berdasarkan usia dan jenis kelamin
5. Untuk dijadikan biomarker inflamasi pasien COVID19

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat :

1. Penelitian ini memiliki manfaat sebagai ilmu pengetahuan mengenai hubungan dari nilai NLR dengan angka mortalitas pasien COVID19 derajat berat serta mengetahui dari segi jenis kelamin perempuan atau laki-laki yang lebih dominan terinfeksi COVID19.
2. Bagi pelayanan Kesehatan digunakan sebagai landasan dan keilmuan untuk meningkatkan pelayanan lebih optimal pada pasien COVID19.
3. Bagi peneliti dapat digunakan sebagai referensi tambahan untuk penelitian-penelitian mengenai hubungan dari nilai NLR dengan mortalitas pasien COVID19 derajat berat .

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 CORONAVIRUS

2.1.1 Definisi

Coronavirus Disease 2019 (COVID19) adalah penyakit yang menular disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2).¹⁶ Coronavirus ini merupakan sekumpulan dari virus ordo *nidovirales* yang ditularkan dari hewan ke manusia. Gejala yang dapat muncul memiliki kemiripan dengan *middle east respiratory syndrome* (MERS) dan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) namun perkembangan virus ini sangat cepat ataupun massif.⁵

2.1.2 Epidemiologi

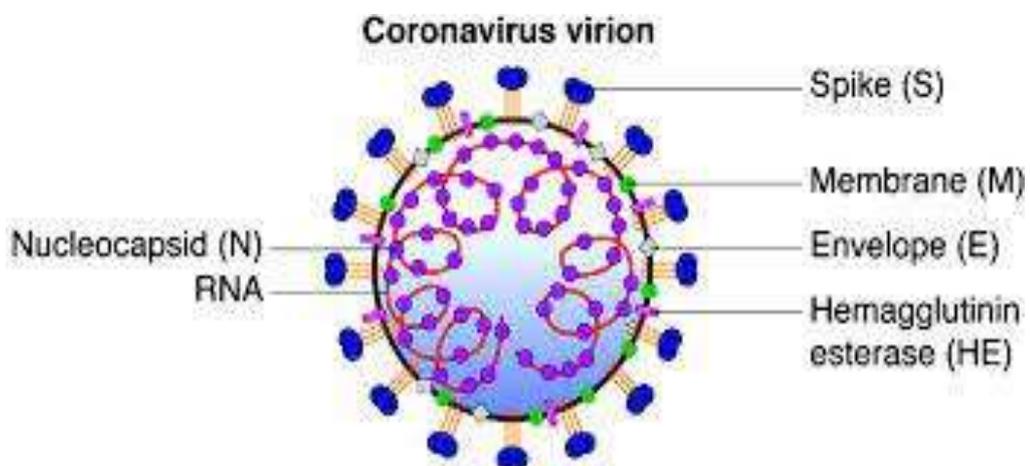
Coronavirus adalah penyakit menular kasus pertama terjadi di Wuhan dan terus terjadi peningkatan di China setiap hari dan mencapai puncaknya antara akhir januari dan awal dari bulan februari 2020. Pada tanggal 30 januari 2020 tercatat 7.736 kasus terkonfirmasi COVID19 di China dan telah dilaporkan 86 kasus dari berbagai negara seperti Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia ,Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea, selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Irlandia, Prancis, Jerman.¹⁹

Sejumlah 2 Kasus telah dilaporkan pertama kali di Indonesia tanggal 2 Maret 2020 yang merupakan kasus pertama saat itu di Indonesia namun terus terjadi peningkatan yang sangat drastis sehingga kasus terkonfirmasi COVID19 meningkat tajam mencapai 45.092 kasus dan 2.492 kematian tanggal 31 Maret 2020. Jumlah kasus COVID19 terus terjadi lonjakan sehingga tanggal 5 juli mencapai 2.527.203 kasus dengan jumlah kematian mencapai 66.464 sedangkan berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia jumlah kasus yang terkonfirmasi COVID19 di Indonesia per tanggal 2 oktober 2020 sebanyak 4.218.142 kasus.¹⁹

2.1.3 Struktur

Coronavirus adalah virus yang memiliki RNA yang berantai tunggal dan memiliki selubung (envelope) yang terdiri dari lipid, positif sense, memiliki diameter yang bervariasi (60-140 nm; 100 x lebih kecil dari rata-rata sel manusia). Coronavirus ini termasuk dalam subfamili *ortho coronaviridae* dalam family *coronaviridae* dan ordo *nidovirales*. Virus ini dapat dibagi menjadi empat jenis genus yakni, alpha coronavirus, betacoronavirus, gamma coronavirus, delta coronavirus.^{20,21}

Virus ini memiliki protein spike atau protein S yang memiliki ukuran 9-12 nm. Proses terjadinya virulensi memiliki hubungan dengan protein struktural dan non struktural, protein non structural memiliki 16 protein yang dikode oleh ORF. Bagian 1/3 dari rangkaian virus tidak memiliki peran dalam proses replikasi/transkripsi, namun memiliki peran dalam mengkode 4 protein struktural yaitu protein S, protein M, protein E. Keseluruhan dari coronavirus akan mengkode permukaan glikoprotein yaitu protein S yang berikatan dengan reseptor inang dan akan menjadi jalan masuknya virus kedalam sel.⁵



Gambar 2. 1 Struktur Coronavirus

2.1.4 Transmisi

Jalur transmisi atau penularan COVID19 dapat dibagi dalam beberapa jenis diantaranya sebagai berikut. Yang pertama ialah menular melalui kontak dari droplet dimana hal ini dapat terjadi melalui kontak langsung maupun tidak langsung dengan orang yang terkonfirmasi COVID19 melalui air liur dan droplet yang keluar saat berbicara, bernyanyi, batuk, dan aktivitas lainnya. Penularan ini dapat terjadi dengan jarak kurang lebih dari 1 meter.⁵

Selanjutnya jalur penularan dari COVID19 ini dapat melalui udara akibat penyebaran droplet yang melayang dan masih dalam keadaan infeksius dan juga dapat menular dari kontaminasi permukaan benda yang terkena droplet dari orang yang terkonfirmasi COVID19.⁵

2.1.5 Faktor Risiko

1. Umur

Usia merupakan salah satu faktor risiko dari terjadinya infeksi virus corona dimana rentang usia >55 tahun lebih memiliki risiko tinggi dibandingkan <55 tahun hal ini terjadi karena telah terjadi perubahan fisik dan mental sehingga tubuh dan sistem imunitas di dalam tubuh menurun atau hilangnya kemampuan jaringan dalam memperbaiki kerusakan yang akan menyebabkan sel tidak dapat bertahan terhadap infeksi virus sehingga dapat mengakibatkan infeksi yang berat.²²

2. Jenis Kelamin

Berdasarkan jenis kelamin yang lebih sering terinfeksi virus COVID19 ialah pria dibandingkan dengan Wanita. Hal ini disebabkan oleh faktor dari kromosom X dan hormon, pada wanita lebih terproteksi dari COVID19 dibanding dengan laki-laki yang memiliki kromosom X dan hormon progesteron yang memiliki peran dalam imunitas bawaan dan adaptif. Selain itu laki-laki biasanya memiliki tuntutan pekerjaan sehingga lebih sering keluar rumah.²² Hal ini diperparah dengan kebiasaan dengan merokok yang dapat menyebabkan kematian

dari sel sehingga infeksi mudah menyerang selain itu rokok juga memiliki kaitan dengan ekspresi yang lebih tinggi dari *angiotensin converting enzyme 2* (ACE 2) yang merupakan reseptor dari coronavirus.²³

3. Riwayat Penyakit/Komorbid

Pasien yang terkonfirmasi COVID19 lebih sering ditemui penyakit penyerta atau komorbid dari pada tidak memiliki komorbid.

2.1.6 Patogenesis

SARS CoV-2 memiliki *reseptor binding domain* (RBD) dan *reseptor binding motif* (RBM) yang dapat berinteraksi langsung dengan *angiotensin converting enzyme 2* (ACE 2) yang memiliki peran sebagai reseptor dari SARS CoV-2 di traktus respiratorius hal ini akan menjadi awal mula masuknya virus dengan bantuan dari *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2). Selain di organ paru ACE-2 juga sebagai reseptor dari SARS-CoV-2 terdapat di organ tubuh lain seperti usus halus, ginjal, jantung, tiroid, testis, dan jaringan lemak. Hal ini akan menyebabkan virus menginfeksi secara langsung organ-organ tersebut saat terjadi viremia.²⁴

Mekanisme hidup virus saat menginvasi ke dalam tubuh dimulai dari perlekatan dimana protein spike virus sub unit 1 akan berikatan dengan reseptor ACE-2. Protein spike S2 memiliki fungsi membelah proteolitik yang akan membuat membrane antara virus dan sel inang mengalami fusi. Penetrasi dari SARS CoV-2 terjadi saat virus masuk melalui membrane plasma melalui pelepasan protease dan masuk secara endositosis. Selanjutnya terjadi proses biosintesis saat berada di dalam sel inang, akan terjadi pelepasan RNA dan bergabung dengan DNA dari sel inang. Lalu protein dari virus akan membuat partikel virus baru di dalam sel inang yang nantinya akan dilepaskan ke jaringan secara eksositosis proses ini dinamakan proses pelepasan.²⁴

Reseptor ACE-2 sebagian besar terdapat apikal sel epitel baru di ruang alveolar. Hal ini menyebabkan respon imun pertama akan dirangsang oleh tiga

dari komponen imunitas bawaan di traktus respiratorius yaitu sel epitel, sel dendritik, dan makrofag alveolar. Selanjutnya sel dendritik dan makrofag akan memfagositosis sel yang terinfeksi oleh SARS CoV-2 yang memiliki peran sebagai *antigen presenting cells* (APC) yang kemudian akan bermigrasi ke kelenjar limfoid. Pada kelenjar limfoid APC akan mempresentasikan antigen ke sel T CD4+ dan CD8+. CD4+ akan mengaktifkan sel untuk meningkatkan produksi antibodi spesifik terhadap virus sedangkan T sitotoksik akan membunuh secara langsung sel-sel epitel alveolar yang terinfeksi virus.²⁴

Sel alveolar yang hancur akan terinfeksi dan menghasilkan *damage associated molecular patterns* (DAMPs) dan *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) yang akan dikenali makrofag alveolar dan sel epitel yang selanjutnya akan memicu induksi sekresi sitokin proinflamasi: *IL-6*, *IFN-γ*, *Monocyte chemoattractant Type II* (MCP 1), *interferon gamma induced protein 10* (IP-10) yang akan diikuti dengan adanya sel imun seperti makrofag dan sel dendritik. Proses ini akan menyebabkan aktivasi dari inflamasi secara lokal pada organ paru tanpa adanya manifestasi sistemik dan dapat menjaga peningkatan sekresi sitokin serta kemokin proinflamasi.²⁴

Tahap infeksi SARS CoV-2 dapat dibagi menjadi 3 fase. Pada tahap I merupakan tahap inkubasi dengan atau tanpa terdeteksi virus (karier) dalam hal ini dapat menularkan virus secara tidak sadar karena host tidak bergejala. Tahap II dalam tahap ini virus dapat terdeteksi di dalam darah namun tanpa gejala selanjutnya tahap III akan ditemukan viral load yang tinggi disertai dengan gangguan pernapasan yang berat.²⁴

Peningkatan dari viral load secara terus menerus akan mengakibatkan hiperinflamasi pada paru sehingga terjadi kerusakan sel epitel paru dan akan menyebabkan terjadinya penumpukan cairan di dalam interstitial paru. Kondisi ini disebabkan oleh terjadinya aktivasi peningkatan sitokin secara akut yang disebut *sitokin storm* (badai sitokin). Pada tahap ini, proses inflamasi yang terjadi akibat dari respon imun berlebihan dan dapat berkontribusi terhadap sindrom gangguan

gagal nafas akut atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) sehingga dapat menyebabkan kematian.²⁴

2.1.7 Diagnosis

Dalam mendiagnosa COVID19 dibutuhkan langkah-langkah yang akurat seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang.

1. Anamnesis

Dalam menegakkan suatu penyakit dibutuhkan anamnesis yang berupa penggalan informasi ataupun wawancara mengenai gejala dari pasien COVID19. Secara umum gejala yang dapat timbul pada pasien COVID19 berupa demam, batuk kering, sesak nafas, lemas, sakit tenggorokan, diare, mual dan muntah.

Namun gejala COVID19 ini dapat berdasarkan derajat, beberapa manifestasi klinis dapat ditemui dari COVID19 dari tanpa gejala, gejala ringan, sedang, berat hingga kritis.

a. Tanpa Gejala

Kondisi ini merupakan kondisi yang paling ringan dimana pasien tidak memiliki gejala ataupun asimtomatik.²⁵

b. Ringan

Pada kondisi ini akan ditemukan gejala tanpa ada pneumonia atau hipoksia. pada derajat ringan ini akan ditemui gejala berupa batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, myalgia dan tidak memiliki gejala yang spesifik seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual muntah, anosmia dan hilang pengecapan (ageusia) yang akan muncul sebelum onset gejala pernapasan. Pada pasien usia tua dan defisiensi imun memiliki gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, morbilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium dan tidak ada demam. Untuk status oksigenasi memiliki kadar SpO₂>95%.²⁵

c. Sedang

Pada pasien remaja ataupun dewasa memiliki tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak nafas, nafas cepat) namun tidak memiliki pneumonia berat termasuk dari pemeriksaan SpO₂ >93 % dengan udara ruangan atau pada anak-anak memiliki tanda klinis pneumonia yang tidak berat (batuk/sulit bernapas, napas cepat atau terdapat tarikan dinding dada) dan tidak memiliki tanda pneumonia berat. Untuk kriteria nafas cepat berdasarkan usia yaitu: usia <2 bulan frekuensi napas >60x/menit, usia 2-11 bulan dengan frekuensi pernapasan >50x/menit, usia 1-5 tahun dengan frekuensi pernapasan yang cepat >40x/menit dan dengan usia >5 tahun memiliki frekuensi pernapasan cepat >30x/menit.²⁵

d. Berat/Pneumonia berat

Pada derajat berat atau pneumonia berat untuk pasien remaja hingga dewasa memiliki tanda klinis pneumonia seperti (demam, batuk, sesak nafas, nafas cepat) dan juga ditambah dari satu pemeriksaan yang didapatkan hasil seperti frekuensi napas yang >30x/menit, distress pernapasan atau SpO₂ <93% di udara ruangan atau. Pada pasien anak di dapatkan tanda klinis pneumonia (batuk dan kesulitan dalam bernapas) dan ditambah satu dari beberapa gejala dan hasil dari pemeriksaan berikut seperti: sianosis sentral atau SpO₂ <93%, distress pernapasan berat (napas cepat, grouting, tarikan dinding dada yang sangat berat). Dan memiliki tanda bahaya umum seperti: tidak mampu menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran atau kejang. Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia 5 tahun >30x/menit²⁵

e. Kritis

Pada kondisi kritis ini akan ditemukan pasien dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis atau kondisi dimana membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor.²⁵

2. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat dijumpai berat ringannya gejala yang ditimbulkan. Pada pemeriksaan tanda vital akan mendapatkan hasil dimana frekuensi nadi, nafas dan tekanan darah dapat dijumpai normal atau bisa saja menurun sedangkan suhu tubuh meningkat. Untuk saturasi oksigen dapat turun, tingkat kesadaran kompos mentis atau bisa penurunan kesadaran. Pada inspeksi dapat ditemukan retraksi otot nafas, fremitus teraba keras, suara redup pada daerah konsolidasi, untuk suara nafas sendiri dapat terdengar bronkovesikuler atau bronkial dan ronki kasar.^{26,27}

3. Pemeriksaan Penunjang

Dalam menegakkan diagnosis dibutuhkan pemeriksaan penunjang:

1. Pemeriksaan antigen antibodi lalu pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) yang merupakan gold standard
2. Pemeriksaan kimia darah: dapat dijadikan sebagai tingkat keparahan dari COVID19 dimana akan ditemukan limfopenia, peningkatan feritin dan *lactate dehydrogenase* (LDH), dapat juga leukositosis atau leukopenia, peningkatan *neutrofil limfosit ratio* (NLR).
3. Pemeriksaan feses dan urin : virus dapat terdeteksi dalam feses dan urin serta dapat mengukur konsentrasi virus yang berada di dalam feses dan urin.
4. Pemeriksaan radiologi: pada gambaran foto torak akan terlihat gambaran opasifikasi ground glass dengan atau tanpa konsolidasi sedangkan pada ct scan menunjukkan abnormalitas bilateral, terdistribusi di perifer paru dan berada di bawah lobus paru dapat juga ditemukan gambaran penebalan pleura, efusi pleura dan limfadenopati dapat ditemukan.²⁶

2.1.8 Tatalaksana

1. Tanpa Gejala (asimptomatic)

a. Isolasi dan Pemantauan

Melakukan isolasi mandiri dirumah selama 10 hari sejak pengambilan spesimen baik isolasi mandiri dirumah maupun fasilitas di publik yang dipersiapkan pemerintah (isolasi terpusat).²⁵

b. Non Farmakologis

Memberi edukasi terkait tindakan yang perlu dilakukan dan memberikan edukasi untuk selalu memakai masker jika keluar kamar dan berinteraksi dengan keluarga, mencuci tangan atau memakai hand sanitizer, menjaga jarak dengan keluarga, memiliki ruangan terpisah dari keluarga, menerapkan etika batuk, alat makan dan minum segera dicuci dengan air/sabun. Berjemur di panas matahari antara jam 09.00 hingga 15.00. Pakaian yang telah dikenakan sebaiknya dimasukkan ke dalam kantong plastik/wadah tertutup dan terpisah dengan pakaian kotor keluarga lalu melakukan pengecekan suhu setiap 2 kali sehari pagi dan malam hari selanjutnya segera memberikan informasi ke petugas pemantau atau FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh.²⁵

Selanjutnya memberikan edukasi mengenai lingkungan atau kamar dan memperhatikan ventilasi, cahaya dan udara, membersihkan kamar setiap hari bisa menggunakan dengan air sabun atau desinfektan. Selain memberi edukasi pada pasien juga dengan keluarga. Bila ada salah satu anggota keluarga berkontak erat dengan pasien sebaiknya memeriksakan diri ke FKTP/rumah sakit, memakai masker, jaga jarak minimal 1 meter dari pasien, mencuci tangan, jangan menyentuh area wajah jika tidak yakin bila tangan bersih, membuka jendela rumah untuk sirkulasi udara tertukar dan membersihkan sesering mungkin daerah yang mungkin tersentuh pasien seperti: gagang pintu dan lain-lain.²⁵

c. Farmakologi

Pada tatalaksana farmakologi dapat memberikan vitamin C, vitamin D. Namun bila terdapat penyakit komorbid dapat dianjurkan untuk melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi, jika pasien rutin minum obat *ACE-inhibitor* dan *angiotensin receptor blocker* maka perlu melakukan konsultasi ke dokter spesialis penyakit dalam atau spesialis jantung. Adapun vitamin pilihan yang dapat diberikan dengan dosis telah ditentukan.²⁵

Tabel 2.1 Tatalaksana COVID19 asimtomatic

Vitamin C	Vitamin D
1. Tablet vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)	Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet
2. Tablet hisap vitamin C 500 mg/12 jam oral(selama 30 hari)	effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
3. Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari)	selama 14 hari

Selain dari vitamin tersebut dapat diberikan obat-obatan suportif baik tradisional (fitofarmaka) maupun obat modern asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi BPOM dapat dipertimbangkan diberikan dengan tetap memperhatikan kondisi klinis pasien dan obat-obatan yang memiliki kandungan oksigen juga dapat digunakan.²⁵

2. Derajat Ringan

a. Isolasi dan Pemantauan:

Melakukan isolasi mandiri dirumah atau fasilitas isolasi terpantau selama maksimal 10 hari sejak muncul gejala ditambah dengan 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Jika gejala lebih dari 10 hari maka isolasi dapat dilanjutkan hingga gejala tersebut hilang ditambah dengan 3

hari bebas gejala setelah melewati masa isolasi pasien akan kontrol ke FKTP terdekat.²⁵

b. Farmakologi

Melakukan edukasi terkait tindakan yang harus dilakukan selama terkonfirmasi COVID19 dan edukasi ini sama seperti pada pasien yang tanpa gejala.²⁵

c. Farmakologi

Adapun obat-obatan yang digunakan dengan dosis pilihan sebagai berikut.²⁵

Tabel 2.2 Tatalaksana COVID19 Derajat ringan

Vitamin C	Vitamin D	Antivirus
1. Tablet vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)	Dosis 100-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup selama 14 hari)	1. Favipir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5) atau
2. Tablet hisap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)		2. Molnupiravir (sediaan 200 mg oral) 800 mg/12 jam selama 5 hari atau
3. Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari)		3. nirmatrelvir/ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi) nirmatrelvir 2 tablet/12 jam, ritonavir 1 tablet/12 jam selama 5 hari

Selain obat-obat tersebut dapat diberikan pula parasetamol sebagai obat asimtomatik pereda demam dan obat-obat suportif baik tradisional (fitofarmaka) maupun obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan klinis pasien dan dapat diberikan pengobatan komorbid jika komplikasi ada.²⁵

3. Derajat Sedang

a. Isolasi dan Pemantauan:

Dalam isolasi dan pemantauan dapat dirujuk ke rumah sakit darurat COVID19.

b. Non farmakologi

Tatalaksana non farmakologi meminta pasien agar untuk beristirahat dengan total, mengkonsumsi asupan kalori yang adekuat, mengontrol elektrolit serta status hidrasi/terapi cairan dan memberikan oksigen. Selanjutnya melakukan pemantauan darah perifer lengkap dengan hitung jenis bila mungkin dapat ditambahkan dengan *c-reaktif protein* (CRP), fungsi ginjal, fungsi hari, dan foto torak secara berkala.²⁵

c. Farmakologi

Tabel 2.3 Tatalaksana COVID19 derajat sedang

Vitamin C	Vitamin D	Antivirus
Vitamin C 200-4— mg/8 jam dalam 100 cc NaCl habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena (IV) selama perawatan.	Dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)	1. Ramdesivir 200 mg IV drip hari ke 1 lalu dilanjutkan 1x100 mg IV drip hari ke 2-5 atau 2-10. Bila tidak tersedia maka dapat diberikan antivirus sesuai dari ketersediaan obat di fasilitas Kesehatan dengan pilihan : 1. Favipiravir sediaan 200 mg, loading dose 1600

mg/12 jam/oral hari ke 1 dan selanjutnya 2x600 mg hari ke 2-5 atau

2. Molnupiravir sediaan 200 mg oral 800 mg/12 jam selama 5 hari.
3. Nirmatrelvir/Ritonavir sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombo. Nirmatrelvir 2 tablet/12 jam, ritonavir 1 tablet/12 jam selama 5 hari.

Selain itu dapat diberikan obat antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP dan dapat diberikan pengobatan simptomatis seperti parasetamol pereda demam serta pengobatan komorbid jika ada.²⁵

4. Derajat Berat/Kritis

a. Isolasi dan Pemantauan :

Melakukan isolasi di ruang *intensive care unit* (ICU) atau *high care unit* rumah sakit rujukan. Indikasi perawatan ICU yaitu membutuhkan terapi oksigen 4 liter/menit, gagal nafas, sepsis, syok, disfungsi, organ akut, pasien yang memiliki risiko perburukan ARDS yang memiliki umur 65 tahun, demam >39 C, neutrofilia, limfositopenia, peningkatan pertanda disfungsi hepar dan gagal ginjal, peningkatan CRP, PCT dan ferritin, peningkatan koagulasi (prothrombin time, fibrinogen dan D dimer).²⁵

b. Non Farmakologi

1. Istirahat total, asupan kalori adekuat, control elektrolit, status hidrasi terapi cairan dan oksigen
2. Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambah dengan pemeriksaan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, hemostasis, LDH dan D dimer.

3. pemeriksaan foto thorax serial bila diperlukan
4. Monitor tanda-tanda sebagai berikut: takipnea, frekuensi nafas > 30x/menit saturasi oksigen dengan pulse oximetry <93 %, PaO₂/FiO₂ 300 mmHg, peningkatan sebanyak >50% di keterlibatan area paru-paru pada pencitraan foto thorak dalam 24-48 jam. Limfopenia progresif, peningkatan CRP progresif, asidosis laktat progresif.
5. Monitor keadaan kritis: gagal nafas membutuhkan ventilasi mekanik, syok atau gagal multi organ yang memerlukan perawatan ICU, bila terjadi gagal napas disertai ARDS di pertimbangkan ventilasi mekanik.
6. Terapi Oksigen: indikasi terapi oksigen jika ditemukan SpO₂ 94% jika tidak terjadi perbaikan klinis selama 1 jam atau terjadi perburukan maka tingkatkan terapi oksigen dengan menggunakan alat HFNC (*high flow nasal cannula*), insisi terapi oksigen dengan alat HFNC : flow 30 L/menit, FiO₂ 40% sesuai dengan kenyamanan pasien dan dapat dipertahankan target SpO₂ 92-96%.
7. Non invasive ventilasi: trial NIV selama 1-2 jam sebagai bagian dari transisi terapi oksigen. insisi terapi oksigen dengan menggunakan NIV+PSV, tekanan inspirasi 12-14 cmH₂O, PEEP 6-12 cmH₂O, FiO₂ 40-60%.
8. Ventilasi mekanik invasif (ventilator)
9. *Extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO): pasien COVID19 dengan kritis dapat menerima terapi ECMO bila memenuhi indikasi ECMO setelah pasien tersebut menerima terapi posisi prone (kecuali dikontraindikasikan) dan terapi ventilator ARDS yang maksimal menurut menurut klinis. Indikasi ECMO: PaO₂/FiO₂ 6 jam, PaO₂/FiO₂ 3 jam, Ph 60 mmHg selama 6 jam.²⁵

Kontraindikasi relative: usia >65 tahun, obesitas BMI >40, status ,tidak informed consent, penyakit gagal jantung sistolik kronik, terdapat penyebab yang berpotensi reversible (edema paru, sumbatan mukus bronkus, abdominal compartment syndrome).²⁵

c. Farmakologi

Adapun tatalaksana farmakologi yang dapat diberikan ialah vitamin C, vitamin D, vitamin B1 bila terdapat kondisi sepsis yang diakibatkan bakteri dapat diberikan antibiotik, dapat diberikan antivirus, *anti interleukin 6* seperti tocilizumab, antikoagulan. Selain itu ada beberapa terapi tambahannya seperti *antibodi monoclonal, mesenchymal stem cell (MSCs)/sel punca, intravenous immunoglobulin (IVIG)*. Adapun dosis dari obat serta pilihannya adalah sebagai berikut²⁵:

Tabel 2.4 Tatalaksana COVID19 derajat berat/kritis

Vitamin	Antivirus	Antikoagulan dan anti interleukin 6
1. Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam cc NaCL 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena (IV) selama perawatan.	1. Ramdesivir 200 mg IV drip hari ke 1 lalu dilanjutkan 1x100 mg IV drip hari ke 2-5 atau 2-10. Jika tidak tersedia maka dapat diberikan antivirus sesuai ketersediaan obat di fasilitas Kesehatan. Dengan pilihan:	1. Antikoagulan dapat diberikan: - Heparin: Cairan injeksi 5000 IU/MI (<i>heparin sodium unfractionated heparin</i> (UFH) dapat di pertimbangkan untuk tromboprolifaksis pada:
2. Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena	2. Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5) atau Molnupiravir (sediaan 200 mg oral). 800 mg/12 jam selama 5 hari atau	a. Pasien COVID19 dengan gejala sedang atau berat rawat inap. b. Pasien COVID19 dengan gejala kritis rawat di ICU atau post ICU sesuai kriteria sebagai berikut: pasien terkonfirmasi COVID19 atau pasien suspek dan probable yang membutuhkan
3. Vitamin D, dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)	3. Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk combo), Nirmatrelvir 2 tablet/12 jam,	

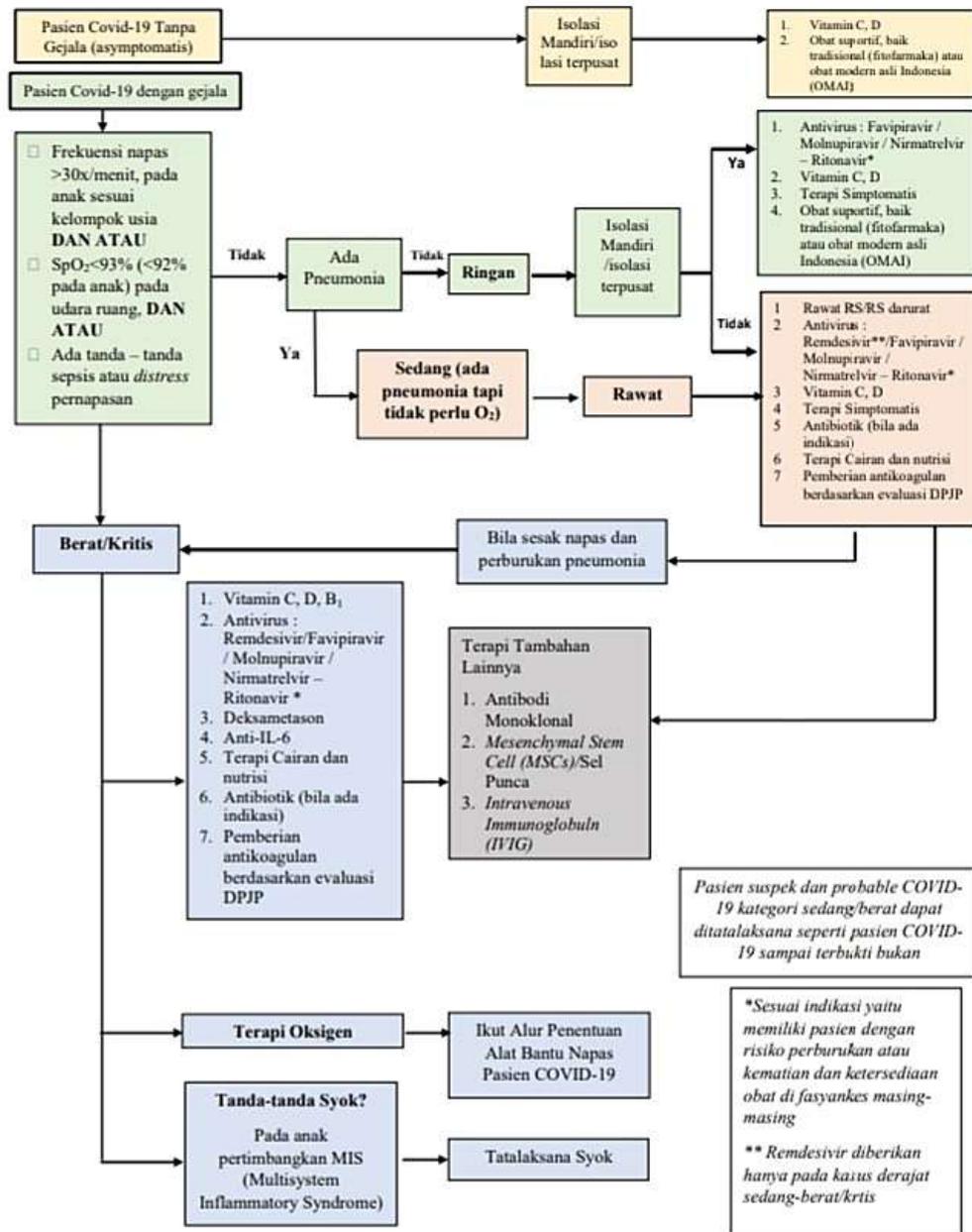
ritonavir 1 tablet/12 jam diberikan 5 hari.	perawatan ICU dan/atau setelah dipindahkan dari perawatan ICU dan trombosit >25.000/mm ³
c.	anti interleukin 6 Tocilizumab diberikan awal pasien memasuki kondisi COVID19 berat dengan dosis 8 mg/kgBB single dose dapat diberikan lagi dosis tambahan bila gejala memburuk atau tidak ada perbaikan ,jarak pemberian dari dosis pertama, kedua minimal 12 jam dengan maksimal pemberian 800 mg/dosis.

Saat ini terdapat dua obat antivirus yang baru sebagai pilihan sesuai indikasi dan ketersediaan obat yaitu molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir (paxloid). Kedua obat ini sudah dipakai sebagai obat antivirus untuk COVID19 di berbagai negara.²⁵

Selain itu ada beberapa terapi tambahan seperti:

Tabel 2.5 Terapi Tambahan COVID19

Antibodi monoklonal	Mesenchymal Stem Cell (MSCs)	Intravenous immunoglobulin (IVIG)
<p>Protein yang dibuat di laboratorium dan memiliki kemampuan untuk meniru kerja sistem imun dan melawan antigen berbahaya seperti virus. Penggunaan antibodi ini pada kondisi derajat ringan hingga sedang. Beberapa dari <i>antibody monoclonal</i> tersebut adalah:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Casirivimab 1.200 mg+imdevimab1.200 mg 2. Bamlanivimab 700 mg+etesevimab 1.400 mg. Kombinasi: bamlanivimab+etesevimab sedang dilakukan uji klinis di Indonesia. 3. sotrovimab 4. Regdanvimab: antibodi monoclonal lain dari korea yang sudah diteliti. 	<p>Prinsip pemberiannya dapat menyeimbangkan proses inflamasi yang terjadi pada kondisi ALI/ARDS yang ditandai dengan eksudat fibromyxoid seluler, inflamasi paru yang luas, edema paru, dan pembentukan membrane hyalin. MSCs bekerja sebagai imunoregulasi dengan menekan proliferasi sel T</p>	<p>Terapi IVIG menjadi satu alternatif pilihan terapi, terutama pada kasus COVID19 yang berat. Dosis IVIG yang digunakan pada berbagai studi sangat beragam namun sebagian sudi menggunakan IVIG dosis besar yaitu sekitar 0,3-0,5 gram/kgBB/hari selama 3 atau 5 hari berturut-turut.</p>



Gambar 2.2 Algoritma Penanganan Pasien COVID19

Klasifikasi (WHO)	Pemeriksaan	Antiviral	Anti-inflamasi	Anti-koagulan	Vitamin dan suplemen
Ringan	DPL, Swab PCR	Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir /Ritonavir			Vitamin C Vitamin D
Sedang	DPL, PCR, AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, k/p NT proBNP, XRay Thorax (k/p CT scan)	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir / Ritonavir		UFH atau Enoksaparin Atau Fondapari- nuks Atau Rivaroksaban	Vitamin C Vitamin D
Berat-Kritis	DPL, PCR, seri AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, APTT, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, k/p NT proBNP, k/p CK-CKMB, CT scan	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir / Ritonavir	Tocilizumab Kortikosteroid	UFH atau Enoksaparin Atau Fondapari- nuks	Vitamin C Vitamin D Vitamin B1

Gambar 2. 3 . Pilihan Terapi dan Rencana Pemeriksaan Untuk Pasien Terkonfirmasi

2.1.9 Angka Mortalitas COVID19

Mortalitas atau kematian adalah salah satu dari tiga komponen proses demografi yang berpengaruh terhadap struktur penduduk, dua komponen lainnya adalah kelahiran dan morbiditas. Menurut PBB dan WHO mortalitas atau kematian adalah hilangnya semua tanda-tanda kehidupan secara permanen yang biasa terjadi setiap saat setelah kelahiran hidup.²⁸

Mortalitas akibat infeksi virus COVID19 telah dilaporkan secara global tanggal 31 oktober 2020 (pukul 16.00) tercatat 1.194.485 (CFR 2,60%), sedangkan di Indonesia telah tercatat tanggal 31 oktober 2020 (pukul 12.00) dengan kasus mortalitas 13.869. Jumlah kasus mortalitas di provinsi Sumatera utara pada tahun 2020 mencapai 534 kasus, kasus mortalitas tertinggi di Indonesia berada pada wilayah Jawa Timur dengan kasus kematian 3.768.²⁹

Mortalitas dalam bentuk persentase dapat dilihat berdasarkan wilayah dimulai dari yang terkecil yaitu Kalimantan Utara (0,85%), Nusa Tenggara Timur (1,03%), Kepulauan Bangka Belitung (1,20%), Kalimantan Barat (1,21%), Maluku (1,22%), Sumatera utara (4,07) sedangkan persentase mortalitas akibat COVID19 secara nasional yaitu 3,38 %.²⁹ Seiring semakin meningkat angka mortalitas COVID19 hingga mencapai 2.809.991 jiwa di dunia, ada 5 negara dengan urutan kasus kematian terbanyak yaitu Amerika (563.206 jiwa), Brasil (314.268 jiwa) dan per tanggal 20 Mei 2020 prevalensi mortalitas dengan komorbid 83%, Meksiko (201.623), India (162,147).³⁰

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan tingginya angka mortalitas COVID19 diantaranya umur dan penyakit penyerta. Berdasarkan faktor umur seiring bertambahnya umur maka kemampuan menjadi terbatas karena imunitas di dalam tubuh menurun mengakibatkan tubuh lebih cepat terinfeksi COVID19 bahkan menyebabkan kematian.

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang sejalan dengan dengan halaman peta sebaran COVID19 (KPCPEN) tanggal 30 Juni 2021 dengan jumlah pasien

yang meninggal terbanyak pada usia >60 tahun dengan jumlah 50%, 46-59 tahun 35, 1%, 31-45 tahun 11,1%.³¹

Faktor lainnya adalah komorbid (penyakit penyerta) diantaranya: diabetes melitus, hipertensi, gangguan ginjal, penyakit jantung dan lain-lain. Selain itu faktor yang menyebabkan mortalitas adalah jenis kelamin, dimana berdasarkan penelitian yang dilakukan di China ditemukan adanya keterkaitan jenis kelamin dengan COVID19. Pada jenis kelamin laki-laki memiliki risiko 1,37 kali daripada wanita, hal ini disebabkan karena laki-laki memiliki kebiasaan yang tidak terlalu mematuhi aturan protokol kesehatan dibandingkan wanita.³¹

Telah tercatat angka mortalitas pasien COVID19 berdasarkan jenis kelamin dan komorbid (penyakit penyerta) di RSUD Koja. Berdasarkan jenis kelamin pasien meninggal akibat COVID19 laki-laki 27%, perempuan 23%, sedangkan pasien yang memiliki komorbid gagal ginjal kronik 27%, diabetes melitus 21%, congestive heart failure 16%, hipertensi 16%, Tuberkulosis paru 11%, HIV-AIDS 4%.³¹

Pada kasus pediatri COVID19 pertama dilaporkan di Shenzhen pada Januari 2020 dan di Indonesia telah dilaporkan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia hingga 18 Mei 2020 terdapat 584 anak terkonfirmasi COVID19 dan 14 anak meninggal akibat COVID19. Pada anak dengan kasus kritis yang mengakibatkan kematian sebanyak (0,1%).³² Selain itu data Kementerian Kesehatan tanggal 15 Januari 2021 telah tercatat angka mortalitas pada anak yang diperoleh berdasarkan umur: umur 0-5 tahun (0,8%), anak umur 6-18 (1,5%).³³

Berdasarkan gejala, pasien COVID19 yang memiliki gejala saluran pernapasan seperti batuk, pilek, sesak, nyeri tenggorokan meningkatkan risiko untuk meninggal sebesar 2,17 (1.26-3.72) kali lebih tinggi dibandingkan tidak memiliki gejala pernapasan. Dan dapat meningkatkan risiko mortalitas sebanyak 7.35 (2.08-25.97) kali lebih tinggi bila terdapat sesak atau batuk berdahak.³⁴

2.1.10 Peran Neutrofil Pada COVID19

Neutrofil merupakan sel imun bawaan yang memiliki umur yang singkat setelah meninggalkan sumsum tulang, fungsi utama dari neutrofil adalah untuk membersihkan patogen dan puing-puing melalui fagositosis sedangkan peran dari neutrofil sebagai pertahanan tubuh pertama pada infeksi yang akut dan memiliki respon yang cepat terhadap inflamasi.³⁵ Neutrofil termasuk dalam komponen utama dari leukosit yang aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas, neutrofil akan mengeluarkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam jumlah yang besar yang akan menginduksi kerusakan dari DNA sel sehingga menyebabkan virus bebas keluar dari sel lalu *Antibody Dependent Cell Mediated Cell* (ADCC) akan membunuh virus sehingga akan memicu imunitas humoral. Neutrofil banyak terdapat pada pasien penyakit paru-paru yang memiliki kaitan dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).^{4,36}

Neutrofil akan meningkat setelah timbulnya gejala tujuh hari, peningkatan neutrofil secara akut yang diaktifkan akan menginduksi pelepasan ROS seperti radikal superoksida dan H₂O₂ dan akan mengarah ke tekanan yang oksidatif sehingga menimbulkan badai sitokin dan akan terjadinya pembentukan dari gumpalan darah pada infeksi COVID19. Oleh karena itu akibat dari tekanan oksidatif yang berlebihan yang disebabkan oleh infiltrasi *polimorfonuklear* (PMN) memiliki hubungan dengan kerusakan alveolar, thrombosis dan keparahan dari COVID19.⁴

Selain itu peran neutrofil pada pasien COVID19, pada saat virus SARS-CoV-2 masuk ke sel inang maka akan terjadi proses *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) atau *damage associated molecular pattern* (DAMP). Aktivasi tersebut akan menyebabkan infiltrasi dari neutrofil ke dalam jaringan paru hal ini mengakibatkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti *IL-6*, *IL-1*, *IL-8*, *TNF α* , *ROS*. Lalu akan terjadi proses *innate immunity* dimana neutrofil akan masuk ke dalam jaringan paru dengan cara fagositosis, karena kebutuhan yang tinggi pada respon tersebut maka akan terjadi peningkatan neutrofil oleh karena

itu sitokin proinflamasi akan meningkat karena infiltrasi neutrofil hal ini menyebabkan hiperinflamasi dan kerusakan jaringan.

Terdapatnya neutrofil pada jaringan paru menyebabkan over produksi dari *neutrophil extracellular traps* (NET). NET terbentuk dari adanya neutrofil dengan trombosit (imuno trombosit) membentuk jaringan fibrin untuk menjebak patogen lalu akan memicu NETosis dimana proses ini efektor dari neutrofil untuk mengeluarkan serat kromatin kompleks dengan peptida dan enzim antimikroba proses ini dapat menyebabkan trombo inflamasi pada paru yang menyebabkan peningkatan derajat keparahan COVID19.^{37,38}

Peningkatan neutrofil ini dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus seperti IL-6, IL-8 dan faktor nekrosis tumor hal ini merupakan respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah yang besar (badai sitokin) sehingga menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) salah satu gejala yang khas pada pasien COVID19 derajat kritis.³⁸

2.1.11 Peran Limfosit Pada COVID19

Limfosit merupakan komponen penting dalam respon imun yang berasal dari sel stem hemopoietik, jenis dari sel darah putih yang terdapat dalam sistem kekebalan tubuh, yang merupakan tempat utama virus SARS-CoV-2 bekerja tepatnya pada sel T CD4+ dan CD8+. Saat tubuh terinfeksi virus hingga masuk ke paru-paru maka akan memicu respon imun sehingga akan menarik sel kekebalan tubuh ke area tersebut untuk menyerang virus yang akan mengakibatkan terjadinya peradangan lokal.

Terjadinya peradangan lokal mengakibatkan peningkatan dari sitokin kemokin proinflamasi yang berlebihan dan mengaktifkan sel imun yang lebih banyak. Sehingga menyebabkan hiperinflamasi disebut sebagai badai sitokin dan, akan terjadinya penurunan sel T regulator/pengatur yang memiliki kontribusi di respons inflamasi yang berlebihan karena kehilangan kendali atau keseimbangan

pada respons imun yang merusak. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan kerusakan jaringan (misalnya paru-paru) dan dapat mengancam nyawa pasien tersebut.³⁹

Pada kondisi yang parah akan terjadi pengurangan dari jumlah limfosit dibandingkan dengan kondisi COVID19 yang tidak parah, pengurangan dari limfosit ini disebut limfopenia dimana kadar limfosit kurang dari 1.500 mm^3 dengan nilai normalnya $1000-4000 \text{ mm}^3$. Dimana kondisi ini memiliki hubungan dengan peningkatan risiko infeksi COVID19 yang parah 3 kali lipat.⁴⁰ Penurunan dari sel limfosit atau sel T terdapat pada pasien dengan derajat berat yang mencapai puncaknya dalam minggu pertama selama perjalanan penyakit lalu akan terjadi peningkatan secara bertahap pada minggu kedua lalu akan mengalami pemulihan ke tingkat yang sama dengan kelompok yang memiliki derajat ringan pada minggu ketiga.³⁹

Proses terjadinya pengurangan limfosit dimana respon sel T terganggu selama infeksi SARS CoV-2 fase akut maka akan terjadinya aktivasi dari sel makrofag, sel limfosit B dan limfosit T yang akan merespon dengan menghasilkan sitokin dan kemokin proinflamasi namun dengan terjadinya pelepasan dari sitokin seperti IL-6, IL-1, IL-10, TNF dan sitokin lainnya hal ini akan mendorong penipisan dan kelelahan dari sel T dan respon dari sel T dapat melemah yang dipengaruhi oleh sel dendritik yang matang bermigrasi ke organ limfoid karena kepentingan untuk pengaktifan sel T sehingga hal ini akan menyebabkan limfositopenia/limfopenia. Aktivasi dari sel T yang melemah akan menyebabkan peningkatan viral load.⁸

Pada kondisi limfopenia maka akan terjadinya penurunan jumlah limfosit dimana CD8+ lebih sering daripada CD4+, hal ini disebabkan karena adanya keterlibatan paru serta perkembangan pneumonia. Sel T sitotoksik CD8+ memiliki fungsi untuk mengeliminasi virus dengan memproduksi banyak molekul yang aktif secara biologis seperti perforin, granzim, interferon sehingga akan menyebabkan penurunan disfungsi dari jumlah sel T CD8+ pada pasien SARS

CoV-2 yang parah akan memiliki pengaruh dan terjadinya kehilangan kendali atas produksi virus.³⁹

2.1.12 Peran Respon imun Pada COVID19

Respon imun yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 terdiri dari 3 tahap, yang pertama tahap inkubasi respon imun yang dibutuhkan ialah respon imun adaptif untuk menghilangkan virus sebagai pencegahan dari perkembangan penyakit lebih lanjut. Namun bila respon imun pelindung terganggu virus akan menyebar sehingga menyebabkan kerusakan yang besar pada jaringan terutama pada organ yang memiliki ekspresi ACE2 tinggi seperti usus dan ginjal.³⁹

Sel yang rusak akan menyebabkan peradangan di paru-paru yang di mediasi oleh makrofag dan granulosit pro-inflamasi, peradangan ini akan menyebabkan gangguan pernapasan sehingga mengancam jiwa pada tahap yang parah.³⁹ Pada tahap 2 virus dapat terdeteksi di darah namun tanpa gejala sedangkan pada tahap 3 akan ditemukan viral load yang tinggi disertai dengan gangguan pernapasan yang berat.²⁴

Terjadinya peningkatan dari viral load secara terus-menerus akan menyebabkan terjadinya hiperinflamasi pada paru maka akan terjadi penumpukan dari cairan dalam interstitial paru. Kondisi ini terjadi karena aktivasi dari peningkatan sitokin secara akut yang disebut badai sitokin (cytokine storm). Pada tahap ini proses inflamasi terjadi karena respon yang berlebihan dan berkontribusi terhadap sindrom gangguan gagal nafas akut atau ARDS.²⁴

Proses terjadinya badai sitokin, diawali dengan virus SARS CoV-2 akan dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRR) termasuk reseptor seperti *tol endosome* (TLR3), TLR7, TLR8 yang mengenali virus RNA rantai tunggal sense positif ini. Virus ini juga dikenali dalam sitosol oleh *retinoid acid inducible receptor* (RIG)-1 atau *melanoma differentiation associated protein* (MDA)5. Setelah pengenalan virus oleh PRR akan memicu sinyal melalui regulasi IFN (IRF)3 dan NF-Kb untuk induksi IFN dan sitokin proinflamasi.²⁴

NF- κ B dapat mengaktifkan makrofag yang memiliki kontribusi sebagai peningkatan kadar sitokin, lalu sitokin akan berikatan dengan reseptor spesifik dan akan memungkinkan *transaktivasi janus kinases* (JAKs). JAKs yang diaktifkan akan memfosforilasi tirosin pada domain intraseluler reseptor yang merekrut faktor *signal transducers and activators of transcription* (STAT). STAT ditranslokasikan ke dalam nukleus dan meningkatkan transkripsi gen yang responsif terhadap sitokin. Pada dasarnya akan menyebabkan invasi dari kekebalan ke arah kondisi klinis ARDS, sepsis, MODS bahkan memiliki potensi kematian.²⁴

Lalu akan terjadi pelepasan sitokin dan kemokin yang akan mengaktifkan sel-sel imun adaptif seperti neutrofil, sel T dan *natural killer cell* yang juga secara bersamaan di produksi secara terus menerus sitokin proinflamasi pada jaringan paru. Produksi IFN-1 atau IFN alfa/beta merupakan kunci respon kekebalan alami melawan infeksi virus dan IFN-1 yang memiliki peran antivirus tahap awal. Tertundanya pelepasan IFN pada tahap awal infeksi SARS-CoV dan MERS CoV menghalangi respons antivirus tubuh.²⁴

Terjadinya lonjakan dari sitokin dan kemokin yang pesat akan menyebabkan menarik sel inflamasi sehingga mengakibatkan infiltrasi yang berlebihan sel inflamasi ke jaringan paru-paru sehingga terjadi cedera paru. Selain itu, *IFN- $\alpha\beta$* dan *IFN- γ* juga menginduksi infiltrasi sel inflamasi melalui mekanisme yang melibatkan *Fas-Fas ligand* (Fas L) atau *TRAIL-death receptor 5* (DR5) dan menyebabkan apoptosis sel epitel jalan napas dan alveolar. Apoptosis sel endotel dan sel epitel merusak mikrovaskular paru dan barrier sel epitel alveolus sehingga menyebabkan kebocoran vaskuler dan edema alveolus pada akhirnya menyebabkan hipoksia dalam tubuh dan dapat berakhir kematian.²⁴

2.1.13 Hubungan NLR dengan Mortalitas COVID19

Pemeriksaan neutrofil limfosit rasio merupakan parameter yang rutin digunakan sebagai penanda infeksi atau inflamasi dan dapat dihitung dengan mudah serta didapatkan dari hasil pemeriksaan darah lengkap, pengukuran NLR ini dapat dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit atau persentase neutrofil dibagi dengan persentase limfosit dari sampel darah tepi.¹⁵

Pemeriksaan ini memiliki keuntungan untuk mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko kondisi bakteremia dan indikasi pemberian terapi antibiotik. Neutrofil ini sendiri memiliki peran penting dalam respon imun bawaan yang dapat menyebabkan gangguan dan kematian pada organ sedangkan limfosit memiliki peran sebagai respon inflamasi sebagai marker keparahan pada pasien COVID19 maka bila terjadi ketidak seimbangan maka NLR dapat meningkat.^{41,42,16}

Neutrofil limfosit ratio merupakan faktor risiko independen kematian pasien COVID19 dirawat di rumah sakit.¹⁵ Awal masuk rumah sakit tingkat neutrofil limfosit ratio tinggi hal ini dapat menentukan tingkat keparahan penyakit dan memprediksi prognosis yang buruk.¹⁵ Terjadinya peningkatan dari nilai rasio neutrofil limfosit menandakan bahwa telah terjadi proses inflamasi hal ini memiliki kaitan dengan prognosis yang buruk atau keparahan dari suatu penyakit dan dapat menyebabkan outcome yang buruk sehingga akan berakhir kematian. Hal ini dapat mengidentifikasi risiko pasien COVID19 tahap awal sehingga pengobatan dapat disesuaikan untuk mengurangi kematian di rumah sakit. Nilai cut-off *neutrofil limfosit ratio* (NLR) sebagai prediksi keparahan COVID19 ialah > 3.5 .^{36,16}

Peningkatan NLR sering ditemukan pada pasien COVID19 dengan derajat berat dan memiliki perburukan penyakit, pasien yang memiliki faktor risiko *acute respiratory distress syndrome* memiliki risiko peningkatan dari neutrofil menjadi neutrofilia sehingga mengalami kematian berkisar 34,5%.¹⁷ Tingkat kematian COVID19 dapat ditemukan pada pasien dengan derajat sedang hingga berat 16,6% dengan nilai NLR 6,5, bila terjadi penurunan NLR maka peluang bertahan

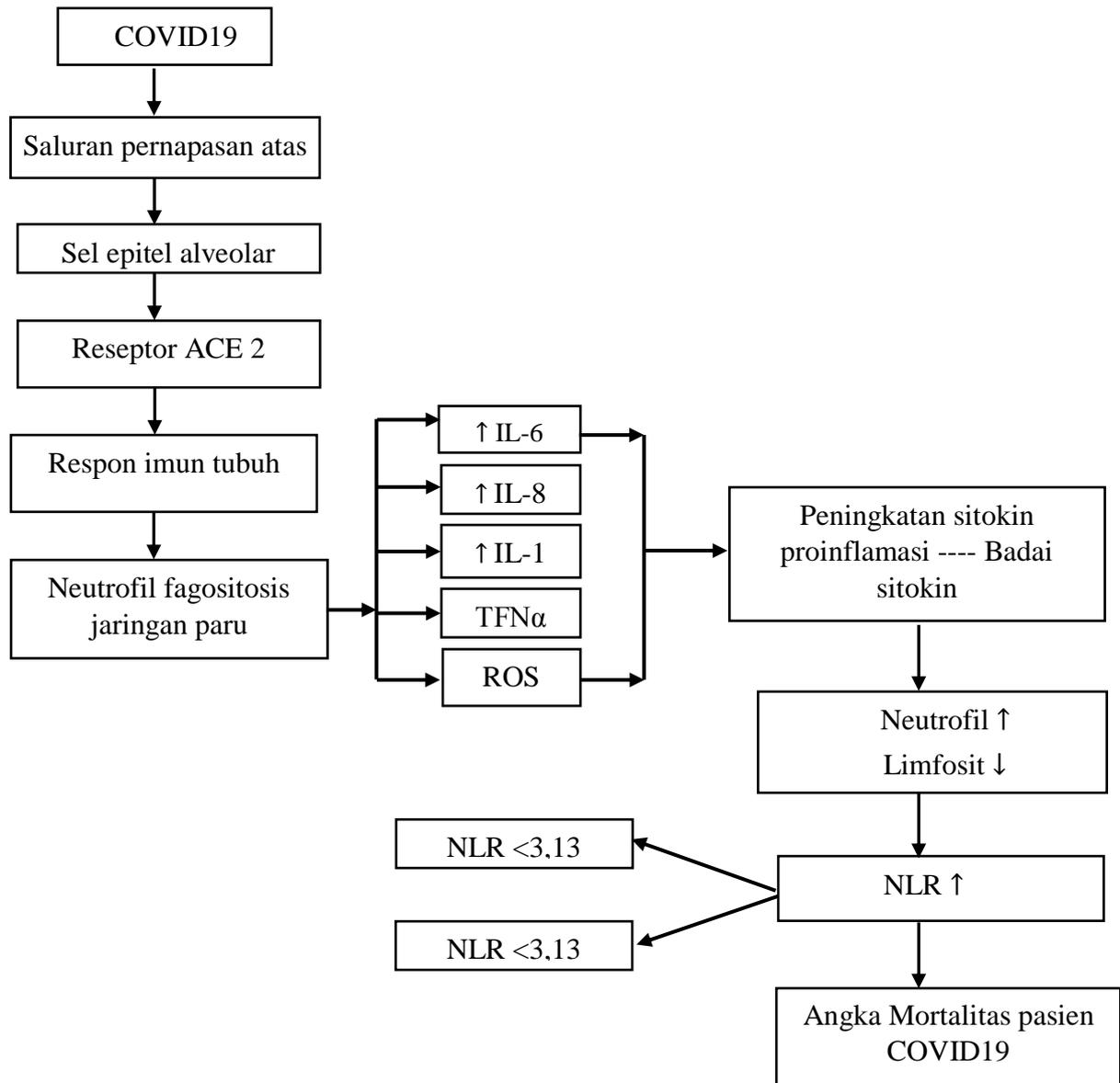
hidup lebih besar.¹⁵ Namun memiliki kemungkinan tingkat kematian yang meningkat bila NLR yang awalnya 7,00-15,17 menjadi 14,33-23,25.¹⁵ Pada awal rawatan di rumah sakit Wuhan mendapatkan nilai NLR 3,33 seiring terjadinya perburukan penyakit yang pada akhirnya pasien meninggal berkisar 14,96%.¹⁷ Selain itu penelitian sebelumnya pasien yang di rawat di rumah sakit Brasil dengan derajat sedang dan berat memiliki angka kematian 6,3%.¹⁵ *Neutrofil limfosit ratio* (NLR) dapat memprediksi tingkat keparahan maupun kematian dimana angka mortalitas 50% untuk nilai NLR 13,4-28,3 dan 100% jika lebih tinggi dari 28,3.⁴³

Berdasarkan penelitian sebelumnya NLR memiliki nilai prognostik yang lebih tinggi untuk memprediksi kematian pada pasien COVID19 yang parah dibandingkan dengan skor D dimer dan rontgen thorax. Dalam penelitian ini dalam memprediksi terjadinya kematian memiliki nilai Cut-off NLR sebesar 5,07 dengan sensitivitas 92,3% dan spesifisitas 79,5% .⁴⁴

Neutrofil limfosit ratio (NLR) merupakan faktor tahap awal yang dapat menyebabkan kondisi kritis sehingga menyebabkan kematian.⁴⁵ Berdasarkan penelitian sebelumnya terdapat beberapa perbedaan dari Cut-off NLR dengan mortalitas. Penelitian di Rumania merekomendasikan 9,1 nilai batas untuk NLR dengan sensitivitas dan spesifisitas 67,5% untuk mortalitas sedangkan penelitian lain memberikan nilai batas optimal 11,75 dengan sensitivitas 97% dan spesifisitas 78,1%. Nilai NLR yang lebih besar dari 9,47 ditemukan sebagai prediktor kematian sedangkan NLR lebih besar dari 5,86 sebagai prediktor keparahan.⁴⁶

Berdasarkan meta analisis pasien COVID19 yang menunjukkan peningkatan NLR memiliki kaitan dengan risiko kematian 174% lebih tinggi. Dimana jumlah limfosit yang rendah memiliki prediktor kematian dalam perawatan intensif. NLR yang lebih tinggi 10,6 memiliki kemungkinan 3,1 dan 2,5 kali lebih besar mengalami kematian dibandingkan dengan NLR lebih rendah dari <10,6.⁴⁷

2.1.14 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2. 4 Kerangka Teori

2.1.15 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

2.1.16 Hipotesis

H₀: Tidak terdapat hubungan nilai neutrofil limfosit rasio dengan angka mortalitas pasien COVID19 derajat berat

H₁: Terdapat hubungan nilai neutrofil limfosit rasio dengan angka mortalitas pasien COVID19 derajat berat

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala ukur
NLR	NLR adalah jumlah absolut/persentase neutrofil dibagi jumlah absolut/persentase limfosit yang didapat dari hasil laboratorium	Rekam medis	Dikategorikan: -tinggi (berisiko) yaitu >3,13 -rendah/Normal (tidak berisiko) dengan yaitu <3,13	Ordinal
Mortalitas	Kejadian kematian subjek yang tercatat pada rekam medis dengan penyakit penyerta	Rekam medis	Meninggal Tidak Meninggal	Nominal
Derajat Berat COVID19	demam, batuk, sesak nafas, nafas cepat, SpO ₂ <93%	Rekam medis	Observasi rekam medis	Nominal

3.2 Jenis penelitian

Jenis penelitian ini adalah analitik dengan desain penelitian retrospektif untuk mengetahui hubungan nilai NLR dengan angka mortalitas pasien COVID19 derajat berat. Data diambil menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID19 di RSUD DR. PIRNGADI Medan.

3.3 Waktu Dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Bulan						
		Jun	Jul	Ags	Sep	Okt	Nov	Des
1	Studi literatur, bimbingan, dan penyusunan proposal							
2	Seminar proposal							
3	Pengurusan izin etik penelitian							
4	Pengumpulan data							
5	Pengolahan dan analisis data							
6	Seminar hasil							

3.3.2 Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD DR. PIRNGADI Medan Sumatera Utara dengan data rekam medis pada bulan April 2020-Desember 2021 yang terkonfirmasi positif COVID19 derajat berat

3.4 Populasi dan sampel

3.4.1 Populasi

Seluruh pasien terkonfirmasi COVID19 derajat berat di RSUD DR. PIRNGADI Medan pada April 2020-Desember 2021 berjumlah 221 penderita

3.4.2 Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID19 derajat Berat di RSUD DR. PIRNGADI Medan yang memenuhi kriteria inklusi selama periode April 2020 hingga Desember 2021.

3.5 Prosedur Pengambilan dan Besar Sampel

3.5.1 Sampel Data

Sampel data yang digunakan data sekunder berupa data rekam medis seperti karakteristik (jenis kelamin, usia), COVID19 derajat berat, pasien memiliki komorbid dan darah lengkap di dapat dari rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID19 derajat berat di RSUD DR. PIRNGADI Medan. Berdasarkan rumus yang didapat sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini berjumlah 51 orang dan pada penelitian ini didapatkan sebanyak 88 orang yang memenuhi kriteria inklusi.

3.5.2 Besar Sampel

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah purposive sampling dan menggunakan rumus analitik korelatif Ordinal-Nominal .

Besar sampel penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus ;

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}} \right]^2 + 3 = \left[\frac{(1,64 + 1,28)}{0,5 \ln \frac{(1+0,4)}{(1-0,4)}} \right]^2 + 3 = 50,5 = 51$$

Keterangan:

n = Jumlah subjek

$Alpha (\alpha)$ = Kesalahan tipe 1 ditetapkan 5 %, hipotesis satu arah

Z_{α} = Nilai standar alpha =1,64

Beta (β) = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%

Z_{β} = Nilai standar beta =1,28

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan 0,4.

Sehingga didapatkan besar sampel penelitian ini 51

3.5.3 Kriteria inklusi

1. Pasien yang memiliki pemeriksaan PCR positif 1 kali atau 2 kali dengan salah satunya positif
2. Pasien COVID-19 dengan derajat berat yang dirawat di RSUD DR. PIRNGADI Medan, Sumatera Utara.
3. Data rekam medis pasien COVID19 derajat berat di RSUD DR. PIRNGADI MEDAN yang memiliki hasil pemeriksaan darah lengkap saat rawatan
4. Data Rekam medis pasien COVID19 derajat berat di RSUD DR. PIRNGADI MEDAN yang berusia (>18 tahun)
5. Pasien yang memiliki komorbid atau tanpa komorbid

3.5.4 Kriteria Eksklusi

1. Data Rekam medis yang tidak lengkap di RSUD DR. PIRNGADI MEDAN .
2. Pasien yang tidak memiliki pemeriksaan darah lengkap
3. 3.. Pasien yang tidak melakukan pemeriksaan PCR
4. Pasien dengan derajat ringan, sedang

5. Pasien COVID19 yang sedang hamil
6. Pasien yang sudah divaksin COVID19

3.6 Identifikasi Variabel

1. Variabel Independen : Nilai NLR(neutrofil limfosit rasio)
2. Variabel Dependen : Mortalitas pasien COVID-19.

3.7 Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUD. DR PIRNGADI MEDAN yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang didapatkan melalui beberapa tahapan yaitu :

1. Peneliti mendapatkan Surat Ethical Clearance dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UMSU dan surat izin penelitian dari Dekan FK UMSU, kemudian surat tersebut diberikan dan disetujui RSUD DR. PIRNGADI Medan untuk perizinan penelitian.
2. Peneliti mengambil data sekunder berupa rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD DR. PIRNGADI Medan dan mengumpulkan data pribadi pasien yaitu: nama, usia, jenis kelamin, dan pekerjaan serta penyakit komorbid.
3. Peneliti kemudian mengumpulkan data pasien yang terkonfirmasi COVID-19 melalui RT-PCR dengan derajat berat
4. Peneliti juga mengumpulkan data mortalitas pasien COVID-19 yang dengan melihat nilai NLR pada data rekam medis RSUD DR. PIRNGADI, Medan.

3.8 Pengelolaan Data dan Analisis Data

3.8.1 Pengelolaan Data

a. Editing

Mengumpulkan seluruh data dari rekam medis, serta melakukan pemeriksaan kembali data-data yang terkumpul untuk memastikan kelengkapan dan kebenaran data tersebut

b. Coding Data

Data yang sudah terkumpul dan dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya diberi kode ataupun untuk mempermudah proses analisis data di komputer.

c. Entry Data

Memasukkan data ke software komputer untuk di analisis dengan program statistik ke dalam aplikasi Statistical Program for Social Science (SPSS) untuk selanjutnya dianalisis.

d. Tabulating

Peneliti mengelompokkan data dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Proses tabulating meliputi :

1. Membuat tabel sesuai dengan kolom dan baris yang dibutuhkan.
2. Menghitung frekuensi tiap kategori pada pengumpulan data
3. Menyusun distribusi atau tabel frekuensi agar data yang ada tersusun sistematis dan mudah dibaca.

e. Cleaning

Pada proses ini peneliti melakukan pengecekan kembali dan melihat adanya data yang salah maupun tidak lengkap.

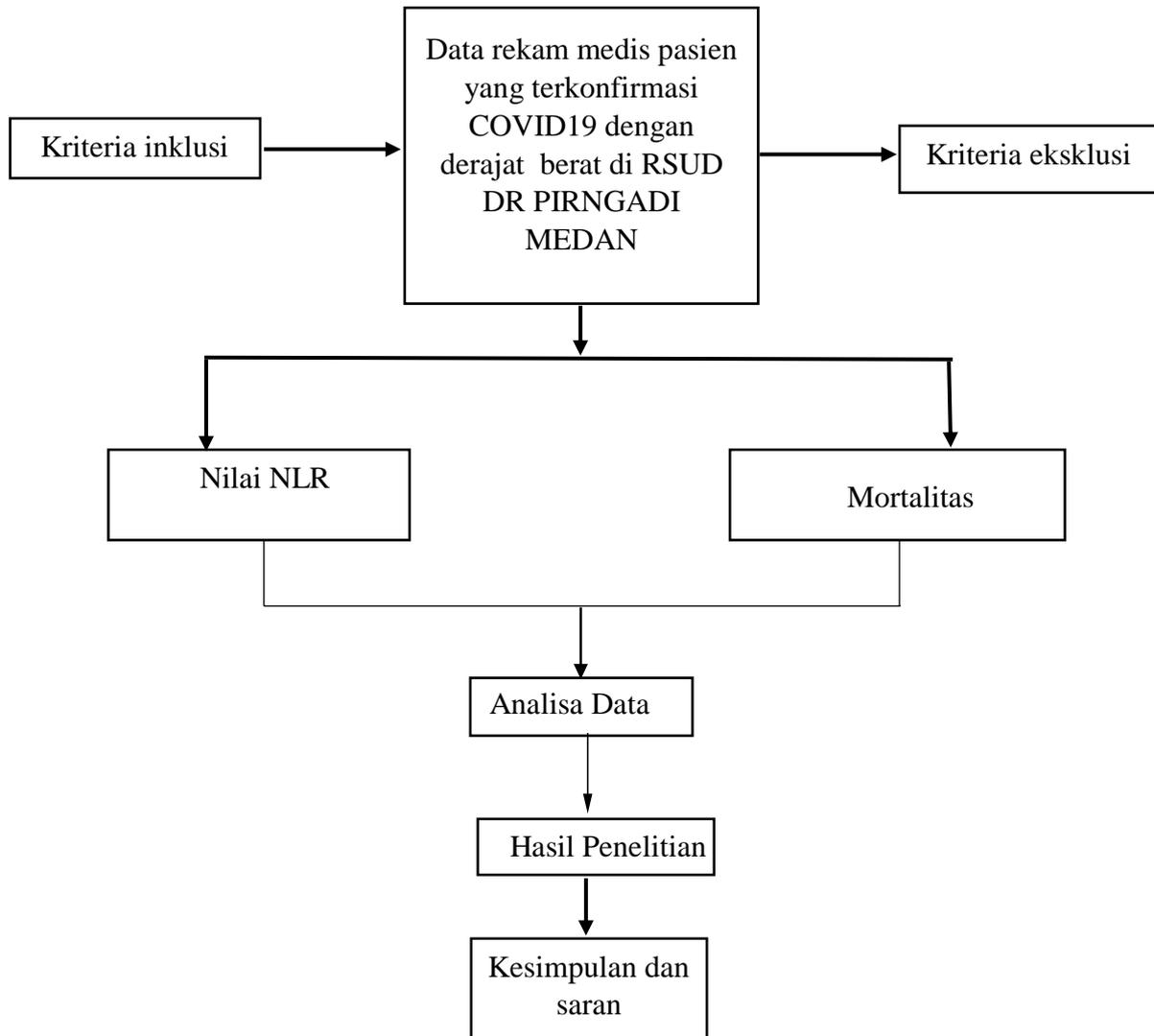
f. Saving

Data yang telah dimasukkan dan diperiksa disimpan di dalam folder.

3.8.2 Analisis Data

Uji statistik yang digunakan adalah uji Fisher Exact

3.9 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD DR PIRNGADI MEDAN 26 Oktober-26 November 2022, sampel penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis. Diperoleh dari data rekam medis bahwa pasien yang terkonfirmasi COVID19 di tahun 2020 berjumlah 589 dan tahun 2021 berjumlah 1281. Untuk pasien COVID19 derajat berat didapatkan sebanyak 221 pasien dari april 2020 sampai desember 2021. Sedangkan pasien yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan sebanyak 88 pasien terkonfirmasi positif COVID19 derajat Berat. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor 889/KEPK/FKUMSU/2022 dan telah mendapatkan izin dari RSUD DR PIRNGADI MEDAN.

4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian COVID19 derajat berat

No	Variabel Penelitian	N(%)
1	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	57(64,8%)
	Perempuan	31(35,2%)
	Total	88(100%)
2	Kelompok usia	
	Dewasa (19-45)	25(28,4%)
	Pra Lansia (46-59)	27(30,7%)
	Lansia (>60)	36(40,9%)
	Total	88(100%)
3	Meninggal	48(54,5%)
	Tidak meninggal	40(45,5%)
	Total	88(100%)
4	Komorbid	58(65,9%)
	Tanpa komorbid	30(34,1%)
	Total	88(100%)
5.	Meninggal	
	Komorbid	36(75%)
	Tanpa komorbid	12(25%)
	Total	48(100%)

6.	Tidak meninggal	
	Komorbid	22(55%)
	Tanpa Komorbid	18(45%)
	Total	40(100%)

Tabel 4.2. Karakteristik Nilai NLR pasien COVID19 derajat berat

No	COVID19 derajat Berat	NLR Median (min-max)
1	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	19 (2-61)
	Perempuan	14,5 (4-38)
2	Kelompok usia	
	Dewasa (19-45)	8,60 (6-57)
	Pralansia-Lansia (>46)	16,60 (2-61)
3	Komorbid	19,50 (2-60)
	Tanpa komorbid	6,65 (4-60)

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien terkonfirmasi COVID19 derajat berat berjumlah 88 pasien. Diperoleh pasien yang memiliki usia dewasa sekitar 19-45 tahun sebanyak 25 pasien dengan persentase 28.4%. Sedangkan pasien yang memiliki usia pralansia 46-59 tahun lebih banyak yang berjumlah 27 pasien dengan persentase 30.7 % dan yang memiliki usia >60 tahun dikategorikan lanjut usia berjumlah 36 dengan persentase 40,9%. Berdasarkan jenis kelamin yang diperoleh laki-laki lebih banyak yang berjumlah 57 pasien dengan persentase 64,8% dibandingkan dengan perempuan yang berjumlah 31 pasien dengan persentase 35,2%. Berdasarkan hasil dari penelitian didapatkan jumlah pasien meninggal sekitar 54% dan tidak meninggal 45% dan untuk pasien yang memiliki komorbid memiliki persentase 65,9% dan tidak memiliki komorbid dengan persentase 34,1%.

Untuk Perbedaan nilai NLR antara kedua jenis kelamin didapatkan median NLR lebih tinggi pada laki-laki yaitu sebesar 19 sedangkan perempuan mendapatkan nilai median NLR sebesar 14,5. Pada Penelitian didapatkan nilai median NLR berdasarkan kategori usia, pasien yang memiliki rentang usia 19-45 tahun memiliki nilai median NLR sebesar 8.60 sedangkan pasien yang memiliki kategori usia diatas 46 tahun memiliki nilai NLR lebih tinggi sebesar 16.60.

Nilai median NLR pada pasien dengan komorbid, memiliki perbedaan yang cukup jauh dimana nilai median NLR pasien dengan komorbid sebesar 19,50 sedangkan yang tidak memiliki komorbid memiliki nilai NLR sebesar 6,65.

4.1.2 Hubungan NLR dengan Mortalitas

Tabel 4.3 Hubungan NLR dengan Mortalitas

Kadar NLR	Mortalitas		Total	P value
	Meninggal	Tidak meninggal		
Rendah (<3,13)	1 (1.1 n(%))	7 (8.0 n(%))	8 (9.1 n(%))	0.012
Tinggi (>3,13)	47 (53.4 n(%))	33 (37.5 n(%))	80 (90.9 n(%))	
Total	48 (54.5 n(%))	40 (45.5 n(%))	100.0 n(%)	

Berdasarkan tabel diatas, diperoleh informasi bahwa pasien yang memiliki kadar NLR rendah sebanyak 8 pasien dengan rincian 1 pasien memiliki mortalitas meninggal dengan persentase 1.1%, dan 7 pasien memiliki mortalitas tidak meninggal dengan persentase 8%. Sedangkan pasien yang memiliki kadar NLR tinggi sebanyak 80 pasien, dengan rincian 47 pasien memiliki mortalitas meninggal dengan persentase 53.4% dan 33 pasien memiliki mortalitas tidak meninggal dengan persentase 37.5%. Selain itu didapatkan nilai signifikan menunjukkan angka sebesar 0.012, nilai tersebut < 0.05 maka H0 ditolak dan H1 diterima yang artinya terdapat hubungan antara kadar NLR dengan mortalitas.

4.2 Pembahasan

Berdasarkan hasil dalam penelitian jumlah seluruh pasien yang terkonfirmasi COVID19 derajat berat berjumlah 88 pasien. Pasien yang memiliki usia pralansia 46-59 berjumlah 25 pasien dengan persentase 30.7% dan lansia >60 tahun sekitar 36 dengan persentase 40,9%, Jumlah ini lebih banyak dibandingkan pasien dengan usia dewasa 19-45 tahun yang hanya berjumlah 25 orang dengan persentase 28.4%. Hal ini memiliki kaitan dengan penelitian Gafar M dkk, dimana usia merupakan salah satu faktor risiko kejadian COVID19 dan faktor

usia ini mengarah kepada tingkat keparahan dan angka kematian penderita COVID19. Usia yang memiliki risiko tinggi adalah dengan usia 46 tahun keatas yang dikategorikan pralansia, akibat dari bertambahnya usia maka akan terjadi penurunan fungsi organ yang dapat menyebabkan tubuh semakin rentan terinfeksi termasuk COVID19, memperlambat proses penyembuhan dan meningkatkan terjadinya mortalitas daripada usia 19-45 tahun.⁴⁸ Penelitian ini memiliki kaitan dengan penelitian abiyu didar haq dkk, yang menyatakan bahwa usia 60 tahun keatas mempengaruhi tingkat keparahan dan dapat menyebabkan mortalitas yang tinggi pada lanjut usia, hal ini diduga karena kompetensi sistem imun seseorang akan semakin berkurang seiring bertambahnya usia. Terjadinya penurunan kompetensi sistem imun ini disebabkan terjadinya degenerasi pada seluruh komponen sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Degenerasi ini bermanifestasi dalam dua bentuk yaitu penurunan kuantitas seluler (sel neutrofil, sel limfosit T, dan sel dendritic), penurunan jumlah reseptor yang terlibat dalam respon imun (reseptor TLR dan reseptor permukaan monosit dan makrofag), penurunan jumlah kemampuan untuk berdiferensiasi sel limfosit B).⁴⁹

Jenis kelamin juga dapat berperan dalam faktor risiko terinfeksi COVID19 dan menyebabkan kematian. Berdasarkan hasil penelitian diketahui 57 pasien dari 88 pasien yang terkonfirmasi COVID19 berjenis kelamin laki-laki. Jumlah ini lebih banyak dibandingkan pasien berjenis kelamin perempuan dengan total pasien perempuan 31 pasien. Hal ini sejalan dengan penelitian Sriyato S dkk, bahwa laki-laki lebih rentan terinfeksi COVID19 karena aktivitas laki-laki yang sering berada diluar sehingga memiliki faktor risiko terjadinya penurunan sistem imun yang diakibatkan rokok, alkohol dan migrasi pada beberapa kasus.⁵⁰

Selain itu penelitian Gafar M dkk, yang mengatakan bahwa laki-laki lebih berpeluang terinfeksi daripada perempuan sehingga laki-laki memiliki potensi kematian 1,8% dibandingkan wanita. Proses ini terjadi karena laki-laki yang menua akan mengalami penurunan yang lebih dramatis dalam jumlah total sel T dan sel B serta peningkatan yang lebih besar dalam sel memori efektor CD8+ sel T dibandingkan dengan perempuan. Sebagian besar laki-laki lanjut usia

menunjukkan rasio sel T CD4/CD8 terbalik dengan perempuan dengan usia yang sama. Kapasitas sekresi proliferasi dan sitokin T laki-laki yang lebih menua lebih banyak daripada perempuan.⁴⁸

Berdasarkan hasil dalam penelitian, nilai NLR dengan jenis kelamin. didapatkan NLR lebih tinggi pada laki-laki yaitu sebesar 19 sedangkan perempuan mendapatkan nilai NLR sebesar 14,5. Hal ini sejalan dengan penelitian Nuril Al hikmah dkk, yang mengatakan nilai NLR pada perempuan lebih rendah sebesar 6,89 sedangkan pada laki-laki nilai NLR sebesar 7,82. Perbedaan nilai NLR menurut jenis kelamin sebagai akibat dari perbedaan imunologi atau gender berbasis jenis kelamin (hormone, peran sosial, kromosom seks, variasi anatomi). Kromosom X dan hormone seks menjadi peranan yang sangat penting dalam tubuh serta untuk menyesuaikan diri dan peran ini yang menjadi faktor pelindung bagi perempuan terhadap COVID19.⁵¹

Sedangkan nilai NLR berdasarkan usia pasien yang memiliki usia 19-45 tahun didapatkan nilai NLR median sebesar 8.60 dan pasien yang memiliki usia diatas 46 tahun memiliki nilai NLR median lebih tinggi sebesar 16.60. Hal ini sesuai dengan penelitian Nuril Al Hikmah dkk, yang menyatakan nilai NLR yang memiliki usia >50 tahun sebesar 10,59 dan memiliki risiko perkembangan penyakit serta memiliki riwayat penyakit bawaan dibandingkan dengan umur <50 tahun. Pasien yang memiliki usia >50 tahun harus dipindahkan ke ICU dengan peralatan pendukung pernapasan, sedangkan pasien <50 tahun memiliki risiko rendah.⁵¹ Dan adapula Monica dkk menyatakan rerata usia 55 tahun memiliki nilai NLR 13,91.⁵²

Selain itu adapula penelitian Yoga Eko Saputra dkk, menjelaskan mengenai neutrofil dan limfosit pada usia lanjut dapat menyebabkan kematian. Kematian COVID19 lebih utama pada pasien lanjut usia dimana dengan usia 60 tahun keatas. Hasil laboratorium menunjukkan proporsi pasien lanjut usia mengalami peningkatan jumlah sel darah putih dan neutrofil lebih tinggi daripada muda dan paruh baya. Selain itu proporsi limfosit menurun pada pasien lansia yang lebih tinggi daripada pasien muda dan setengah baya. Hal ini terjadi karena

pada orang tua terjadi perubahan paru dan atrofi otot yang mengarah ke perubahan fungsi fisiologis sistem pernapasan, berkurangnya jalan nafas, dan fungsi pertahanan tubuh menurun.⁵³

Pada penelitian ini juga mendapatkan hasil, nilai median NLR pada pasien komorbid sebesar 19,50 sedangkan yang tidak memiliki komorbid memiliki nilai NLR sebesar 6,65. Nilai NLR pada pasien komorbid memiliki angka yang lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa komorbid, penelitian ini sejalan dengan penelitian Nuril Al Hikmah, dimana nilai NLR pasien dengan komorbid 9.20. Maka dapat dikatakan nilai NLR tinggi pada pasien COVID19 yang memiliki riwayat penyakit atau komorbid berupa hipertensi, pneumonia, diabetes melitus dan pasien yang memiliki umur >50 tahun.⁵¹ Selain itu adapula penelitian Rika Damayanti, yang menyatakan hal yang sama nilai NLR yang memiliki komorbid lebih tinggi dengan nilai NLR 5,31 dan nilai yang tidak memiliki komorbid 2,56, hal ini menunjukkan pasien yang memiliki NLR yang tinggi dapat berpotensi ke kondisi yang kritis dan dapat menyebabkan kematian.⁵⁴

Berdasarkan hasil penelitian komorbid yang paling banyak adalah diabetes melitus tipe 2 dengan persentase 20,83% lalu disusul dengan diabetes melitus berdominasi dengan penyakit lain lalu hipertensi yang memiliki persentase 10,41%. Dalam hal ini sesuai dengan penelitian Masdalena dkk, yang menyatakan komorbid tersering pada pasien COVID19 ialah diabetes melitus dengan persentase 32,5%.³⁰ Dan seseorang yang memiliki riwayat diabetes melitus tipe 2 memiliki risiko 5 kali terhadap kematian dibandingkan yang tidak memiliki komorbid diabetes melitus tipe 2. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 rentan terhadap infeksi karena sel fagositik terganggu, penderita diabetes melitus tipe 2 mengalami peningkatan reseptor ACE-2 sehingga hal ini pula dapat meningkatkan risiko memperberat infeksi, kondisi diabetes melitus tipe 2 terjadi peningkatan furin, protease membrane yang berperan dalam proses masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dan memfasilitasi replikasi virus.⁵⁵

Proprotein convertase memiliki keterlibatan masuknya virus ke dalam sel inang dengan mengurangi ketergantungan COVID19 pada protease manusia,

Protein S COVID19 yang menempel pada reseptor ACE-2 diaktifkan oleh kadar purin yang tinggi, preaktivasi protein S ini memungkinkan masuknya virus kedalam sel dan lolos dari sistem kekebalan tubuh manusia. Respon imun yang tidak teratur dengan peningkatan ACE-2 dan ekspresi furin menyebabkan tingkat peradangan paru yang lebih tinggi serta dapat menurunkan kadar insulin. Gangguan fungsi sel sel-T dan peningkatan kadar interleukin-6 dapat memperparah derajat pada pasien COVID19 sehingga dapat menyebabkan kematian pada penderita COVID19 dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.^{55,56} Adapula Penelitian Mujinto, menjelaskan NLR pada pasien DM tipe 2. Dimana nilai NLR pada DM pada penelitian tersebut sebesar 6,59. Dari hasil penelitian tersebut menunjukkan peningkatan NLR pada pasien DM dengan COVID19.⁵⁷

Selain itu dalam penelitian ini juga menunjukkan bahwa hipertensi berperan dalam mortalitas pasien COVID19, penelitian kumar dkk, menyatakan pasien COVID19 yang memiliki komorbid hipertensi mengalami peningkatan ACE-2 yang menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2, terutama pengobatan dengan ARB dan ACEi. Jika hal itu terjadi maka memperburuk keparahan infeksi COVID19 akibat peningkatan ikatan virus dengan ACE-2 diekspresikan oleh sel endothelial, sehingga disfungsi pada sel endotelial yang sering terjadi pada hipertensi. Maka dari itu, disfungsi endotel vascular pada pasien COVID19 dengan hipertensi meningkatkan keparahan infeksi hingga risiko kematian.⁵⁶ Dalam hal ini sejalan dengan penelitian kadek dkk, yang menyatakan bahwa seseorang yang memiliki komorbid hipertensi akan mengkonsumsi obat anti hipertensi seperti penghambat ACE dan penghambat reseptor angiotensin dapat meningkatkan ekspresi ACE pada permukaan sel, sehingga tubuh akan lebih rentan terhadap infeksi COVID19. Kondisi ini akan menyebabkan meningkatnya risiko infeksi berat, baik lokal seperti, *acute respiratory distress syndrome* maupun sistemik seperti *inflammatory response syndrome* (SIRS) dan atau kegagalan multi organ yang akan berkomplikasi fatal dapat berakhir dengan kematian.⁵⁵

Berdasarkan hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar Neutrofil Limfosit Ratio dengan mortalitas COVID19 derajat berat. Hal ini sejalan dengan penelitian Santos H dkk, yang menyatakan pasien COVID19 derajat berat yang memiliki nilai NLR $>3,3$ memiliki risiko mortalitas lebih besar dibandingkan dengan nilai NLR $<3,3$. Selain itu penelitian lain juga menjelaskan pasien COVID19 yang menunjukkan peningkatan NLR memiliki kaitan dengan risiko kematian 174% lebih tinggi, dimana jumlah limfosit yang rendah menjadi predaktor kematian dalam perawatan intensif.⁴⁷ Persentase kematian akibat dari peningkatan NLR dengan rentang nilai 13,4-28,3 sebesar 50% dan apabila nilai tersebut meningkat lebih dari 28,3 maka persentase nilai NLR menjadi 100% karena telah terjadi proses inflamasi yang cukup luas.⁴³

Pasien COVID19 derajat berat umumnya memiliki neutrofilia dan limfositopenia akibat dari terjadinya proses inflamasi yang luas. Meningkatnya kadar NLR ini terjadi karena meningkatnya nilai neutrofil dan menurunnya kadar limfosit. Sehingga nilai NLR akan merefleksikan ketidakseimbangan antara respon imun non spesifik (neutrofil) dan respon imun adaptif (limfosit). Pada kondisi yang lebih parah, peningkatan NLR akan menjadi lebih tinggi yang akan menyebabkan disregulasi dari sistem imun yang berat dan tidak dapat mengurangi respon non spesifik yang berlebihan. Respon inflamasi yang berlebihan ini akan menyebabkan badai sitokin dan kerusakan jaringan yang lebih luas.⁵⁸ Proses inflamasi yang luas ini memiliki kaitan dengan prognosis yang buruk atau keparahan dari suatu penyakit dan dapat menyebabkan outcome yang buruk sehingga akan berakhir kematian.^{36,15}

Berdasarkan penelitian Ni Wayan, menjelaskan NLR merupakan penanda inflamasi yang telah terbukti bermanfaat dalam menentukan mortalitas cardiac event, faktor prognostik yang kuat pada beberapa jenis kanker atau sebagai prediktor dan penanda inflamasi dari penyakit infeksi serta komplikasi pasca operasi. Terjadinya peningkatan nilai neutrofil mengindikasikan derajat respon inflamasi dan penurunan limfosit mengindikasikan derajat ketidakseimbangan sistem imunitas. NLR ini merupakan faktor risiko independen yang paling penting

pada COVID19 derajat berat dan luaran klinis yang buruk. Neutrofil salah satu predomnan leukosit yang menginfiltrasi paru-paru pada infeksi SARS-CoV-2 berat, dan neutrofilia penanda luaran klinis yang buruk. Analisis post-mortem dari sampel paru-paru pasien COVID19 menunjukkan infiltrasi ke dalam kapiler pulmonal dan ekstrasvasasi neutrofil kedalam ruang alveolar. Dengan aktivasi neutrofil, seperti yang terjadi pada kondisi badai sitokin, menyebabkan pelepasan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs), pembentukan NETs memiliki kaitan dengan ARDS. Limfopenia akan terjadi pada pasien COVID19 derajat berat, dimana persentase limfosit lebih rendah dari 20%. Terjadinya penurunan signifikan dari jumlah sel T terutama T CD8+ , hal ini berkorelasi dengan kadar TNF α , IL-6 dan IL-10, yang mengindikasikan peningkatan level sitokin dapat memicu deplesi dan kelelahan populasi sel T. Selain itu virus juga dapat langsung menghancurkan organ limfatik termasuk limfa dan nodus limfe, dimana dijumpai adanya atrofi limfa dan nekrosis nodus limfe yang kemudian memperburuk limfopenia. Over produksi sitokin dapat meningkatkan permeabilitas membrane dinding kapiler di sekitar alveoli yang terinfeksi menyebabkan edema paru, dyspnea, hipoksemia. Masuknya cairan plasma ke dalam alveoli dan hilangnya elastisitas akibat kurangnya produksi surfaktan akibat infeksi pneumosit tipe 2 menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan *acute lung injury* (ALI) pada pasien COVID19.⁵⁹

Berdasarkan penelitian Sriyato S, menjelaskan bahwa pemeriksaan NLR ini merupakan parameter yang rutin digunakan sebagai penanda infeksi atau inflamasi yang dapat dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit, pemeriksaan ini didapat dari pemeriksaan darah lengkap. Selain itu NLR dapat menggambarkan dua jalur sistem imunologi yang penting bersifat prediktif di banding hanya sebagai parameter saja, dengan melakukan pemeriksaan NLR dapat menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis. Peningkatan NLR diketahui memiliki hubungan dengan keparahan dari suatu penyakit dan dapat dipertimbangkan menjadi biomarker yang independen untuk mengindikasi outcome yang buruk yang berakibat fatal berujung kematian.⁵⁰

Berdasarkan penelitian Maulana Amri, menyatakan nilai NLR pada pasien positif COVID19 lebih tinggi daripada pasien yang sehat atau negatif COVID19. Dimana nilai NLR pada terkonfirmasi COVID19 diperoleh nilai median 3,92 dan pasien yang negatif COVID19 dengan perolehan nilai median 2.46, hal ini menyatakan bahwa pasien yang terkonfirmasi COVID19 mengalami proses inflamasi.⁶⁰ Selain itu berdasarkan penelitian Parthasarty, faktor komorbid sebagai penyebab pasien COVID19 jatuh pada kondisi yang berat. Penelitian lain menyatakan peningkatan NLR merupakan salah satu faktor risiko independen terkait kematian pasien COVID19, semakin tinggi nilai NLR maka tingkat kematian pasien COVID19 semakin meningkat atau semakin berisiko mengalami kematian.⁶¹

Berdasarkan penelitian Nur Upik En Meriska Dkk, menyatakan bahwa rata-rata nilai NLR mengalami peningkatan hal ini memiliki kaitan dengan risiko keluhan yang berat sehingga dapat dijadikan nilai prediktif dalam memprediksi kejadian dan angka kematian pada pasien COVID19 dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 84%.⁶²

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil beberapa kesimpulan, yaitu :

- a. Pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih banyak terjadi di usia pralansia 46-59 tahun dan usia lansia >60 tahun . Berdasarkan penelitian ini usia lansia dan pralansia lebih banyak dibandingkan pasien dengan usia dewasa 19-45 tahun.
- b. Berdasarkan jenis kelamin, persentase laki-laki sebagai pasien COVID-19 lebih banyak dibandingkan perempuan.
- c. Hasil penelitian menyatakan pasien COVID19 derajat berat yang meninggal berjumlah 48 dengan persentase 54,5% dan yang tidak meninggal berjumlah 40 dengan persentase 45%. Sedangkan pasien yang memiliki komorbid berjumlah 58 dengan persentase 65,95 dan tidak memiliki komorbid berjumlah 30 dengan persentase 34,1%
- d. Berdasarkan pasien yang meninggal memiliki komorbid sebanyak 36 dengan persentase 75% sedangkan tanpa komorbid 12 dengan persentase 25%. Untuk pasien yang tidak meninggal memiliki komorbid sebanyak 22 dengan persentase 55% dan tanpa komorbid 18 dengan persentase 45%.
- e. Berdasarkan nilai NLR dengan jenis kelamin pada pasien mortalitas. Untuk jenis kelamin laki-laki memiliki nilai median NLR sebesar 19 sedangkan pada wanita 14,5. Hal ini diketahui bahwa nilai NLR pada laki-laki lebih tinggi daripada wanita.
- f. Berdasarkan nilai NLR dengan mortalitas pada usia, didapatkan bahwa usia >46 tahun memiliki nilai median NLR sebesar 16,60 sedangkan usia 19-45 tahun memiliki nilai median NLR 8,60 lebih rendah daripada usia diatas 45 tahun

- g. Berdasarkan nilai NLR dengan mortalitas pasien yang memiliki komorbid memiliki nilai median sebesar 19,50, nilai ini lebih tinggi daripada nilai NLR tanpa komorbid dengan nilai NLR median sebesar 6,65
- h. Terdapat hubungan antara *Neutrofil Limfosit Ratio* dengan mortalitas COVID-19

5.2 Saran

1. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai nilai NLR berdasarkan komorbid pada pasien COVID19
2. Dibutuhkan Penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh NLR berdasarkan derajat COVID19

DAFTAR PUSTAKA

1. Susilo A, Rumende CM, , Ceva W Pitoyo, Widayat Djoko Santoso, Mira Yulianti H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkin. *J Penyakit Dalam Indones*. 2021;7:45-67. doi:10.25104/transla.v22i2.1682
2. Mahrani, Hana Khairina Putri Faisal, Paramita Khairan, et al. Kasus COVID-19 Ringan Pada Tenaga Medis: Evaluasi Temuan Klinis dan Risiko Transmisi. *J Indones Med Assoc*. 2020;70(4):78-86. doi:10.47830/jinma-vol.70.4-2020-223
3. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;(January).
4. Permana A, Nugroho HP, Dewi RK, et al. Gambaran Netrofil Pada Pasien Covid-19 Di Rumah Sakit Siloam Bogor. *JournalThamrinAcId*. 2021;7(2):177-189.
<http://journal.thamrin.ac.id/index.php/anakes/article/view/695>
5. Aditia A. Covid-19 : Epidemiologi, Virologi, Penularan, Gejala Klinis, Diagnosa, Tatalaksana, Faktor Risiko Dan Pencegahan. *J Penelit Perawat Prof*. 2021;3:653-660.
<http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP%0ACOVID-19>
6. Yusuf Y, Nurisyah S, Hasyim AA, et al. Evaluasi Rasio Netrofil Limfosit (RNL) untuk diagnosis COVID-19 pada Pasien di RS Tadjuddin Chalid, Makassar, Indonesia. *J Bionature*. 2021;22:79-85.
7. Nadzir M, Akbar A, Rahardjo AM, Parti DD, Sakinah EN. Analisis Hubungan NLR, D-dimer dan Saturasi Oksigen dengan Derajat Keparahan COVID-19 di RSU Kaliwates Jember. *J agromedicine Med Sci*. 2022;8(1):51-55.
8. Mus R, Thaslifa T, Abbas M, Sunaidi Y. Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *J Kesehat Vokasional*. 2021;5(4):242-252. doi:10.22146/jkesvo.58741
9. Ambar NS. Diagnosis Laboratorium pada COVID-19. *Fkums*. Published online 2021:13-25.
10. Tsamarah yumna tahani, Danuyanti gusti ayu nyoman, Zaetun S. *Hubungan Nilai Laju Endap Darah (LED) Dengan Kadar C-Reactive Protein (C-RP) Pada Pasien Positif Covid-19*. Vol 10.; 2021. <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
11. Supit B. Prokalsitonin, D-dimer, dan Ferritin sebagai prediktor perburukan COVID-19. *Cdk*. 2021;48(11):357-360.
12. Rahayu C, Anjani MY. Studi Literatur Gambaran Hasil Pemeriksaan Procalcitonin Sebagai Biomarker Pada Pasien Sepsis. *Anakes J Ilm Anal Kesehat*. 2021;7(1):72-82. doi:10.37012/anakes.v7i1.520
13. Puspitasari, Aliviameita A, Rinata E SS. Korelasi Antara Kadar C-Reactive Protein dengan Procalcitonin Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19. Published online 2021:954-957.
<http://repository.urecol.org/index.php/proceeding/article/view/1504>
14. Pramana IGAASP, Masyuni PUS, Surawan IDP. Nilai rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor kasus COVID-19 serangan berat pada pasien dewasa. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):530-533. doi:10.15562/ism.v12i2.1093

15. 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
16. Halil F, Anwar MW. Netrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictor of Severity in Covid-19 Patients. *J Biol Trop*. Published online 2022:455-460.
17. Yufani H, Rofinda ZD. Limfopenia dan Rasio Neutrofil-Limfosit pada Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Kesehat Andalas*. 2021;(3):178-182.
18. Sensusiati AD, Amin M, Nasronudin N, et al. Age, neutrophil lymphocyte ratio, and radiographic assessment of the quantity of lung edema (RALE) score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: A retrospective study. *F1000Research*. 2021;9:1-13. doi:10.12688/f1000research.26723.2
19. Ramadhan P. Diagnosis covid-19. *Osflo*. Published online 2020:1-50. <https://osf.io/preprints/vhwz5/>
20. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: An overview and a clinical update. *World J Clin Cases*. 2021;9(1):8-23. doi:10.12998/wjcc.v9.i1.8
21. Pariang apt. Dra. Ellen Wijaya, M.S., M.M. apt. Dr. Prih Sarnianto MS apt. PDZI, apt. Prof. Dr. Keri Lestari. MS, apt. Dra. Retnosari Andrajati, M.S., Ph.D apt. Ika Puspitasari, S.Si., M.Si, Ph.D apt. Lusy Noviani, S.Si. MM, Editor: *Covid-19*.; 2020.
22. Hidayani WR. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Review. *J Untuk Masy Sehat*. 2020;4(2):120-134. doi:10.52643/jukmas.v4i2.1015
23. Azizah Saleh, Firdaus J. Kunoli BC. Faktor Risiko Kejadian Covid-19 di RSUD Undata Palu. *J Kolaboratif Sains*. 2022;04:648-657.
24. kurnia D, effendi R. Inflamasi pada Coronavirus Disease 2019. *Baiturrahmah Med J*. 2019;1(1):77-86.
25. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, et al. *Pedoman Tatalaksana COVID-19*.; 2022.
26. Efriza. Covid-19. *BRMJ Baiturrahmah Med J* . 2021;1(1):61.
27. Ibrahim, Arum Dwi Anjani, Yollanda Dwi Santi, Sharifah Diana JS. Penatalaksanaan Pemeriksaan Fisik Vital Signs. *Zo KEBIDANAN* -. 2021;12(1).
28. Ilpaj SM, Nurwati N. Analisis Pengaruh Tingkat Kematian Akibat Covid-19 Terhadap Kesehatan Mental Masyarakat Di Indonesia. *Focus J Pekerj Sos*. 2020;3(1):16-28. doi:10.24198/focus.v3i1.28123
29. Kemenkes RI. *Situasi Covid-19*.; 2020. https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/buletin/buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf
30. Masdalena, Muryanto I, Efendi AS, Yunita J, Gustina T. Comorbid Risk Factors for Covid-19 Deaths at X Pekabaru Hospital in 2021. *J Kesehat Masy Mulawarman*. 2021;3(2):105-117. https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/buletin/buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf

31. Nurasiyah, Happy PD, Laela I, Rosmala DD. Karakteristik Pasien Meninggal Akibat Corona Virus Disease Di Rsud Koja. *J Innov Res Knowledgeinnovation Res Knowl*. 2020;1(9):1051-1056.
32. Felicia F V. Manifestasi Klinis Infeksi COVID-19 pada Anak. *Cermin Dunia Kedokt*. 2020;47(6):420-423. <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/774>
33. Hadiyanto ML. Gambaran Hingga Tatalaksana COVID-19 Pada Anak. *Intisari Sains Medis | Intisari Sains Medis*. 2021;12(1):250-255. doi:10.15562/ism.v12i1.947
34. Drew C, Adisasmata AC. Gejala dan komorbid yang memengaruhi mortalitas pasien positif COVID-19 di Jakarta Timur, Maret-September 2020. *Tarumanagara Med J*. 2021;3(2):274-283. <https://journal.untar.ac.id/index.php/tmj/article/view/11742>
35. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/8829674
36. Amanda DA. Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag*. 2020;2(February):187-192.
37. Martina Kurnia Rohmah, Arif Rahman Nurdianto FA. Perbandingan Nilai NLR dan TLC Wanita Hamil Dan Tidak Hamil. *Wind Heal Kesehat*. 2022;5(August):666-676.
38. Tetty Rohani Sinurat1 , Wimba Widagdho Dinutanayo, Aditya AP. Perbandingan derajat keparahan terhadap jumlah neutrofil, limfosit dan. *J vokasi Kesehat*. Published online 2022:134-139.
39. Rosyanti L, Hadi I. The Immunity Response and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Cytokine Storm Literature Review. *J Kesehat Madani Med*. 2020;11(02):176-201.
40. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;(January).
41. Tfi MR, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508(January):254-266. www.elsevier.com/locate/cca Review
42. Saputra IMY, Gustawan W, Utama MD, Arhana B. Rasio Neutrofil dan Limfosit (NLCR) Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Infeksi Bakteri di Ruang Rawat Anak RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatr*. 2019;20(6):354. doi:10.14238/sp20.6.2019.354-9
43. Abensur Vuillaume L, Le Borgne P, Alamé K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and early variation of nlr to predict in-hospital mortality and severity in ed patients with sars-cov-2 infection. *J Clin Med*. 2021;10(12):1-10. doi:10.3390/jcm10122563
44. Kusmala YY, Iriawan J, Albarri F, Viradanti T, Mufarrohah S. Prognostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, D-Dimer Levels, and Scoring of Lung Lesion on Chest X-Ray on Mortality of COVID-19 Patients. *Proc 12th Annu Sci Meet Med Fac Univ Jenderal Achmad Yani, Int Symp "Emergency Prep Disaster Response Dur COVID 19 Pandemic" (ASMC 2021)*.

- 2021;37(December 2019):128-131. doi:10.2991/ahsr.k.210723.032
45. Allahverdiyev S, Quisi A, Harbalioglu H, et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio and In-Hospital All-Cause Mortality in Patients with COVID-19. *Eur J Ther.* 2020;26(3):251-256. doi:10.5152/eurjther.2020.20067
 46. Zelalem Tadesse , Abdi Bekele Bayissa, Tolesa Diriba, Nahom Chernet, Seniat Tsegaye MT. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Cut-off Values as Predictor of Severity and Mortality in COVID-19 Patients in Millennium COVID-19 Care Center ., 2022;(August):6739-6755.
 47. Santos H, Delpino F, Pereira C. High Neutrophil-lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker for Mortality in Severe Covid-19 and Is Associated With Elevated Age and Kidney Failure. *Res Sq.* Published online 2021:1-14.
 48. Gafar M, Hasnita E, Fort De Kock U. Faktor Yang Mempengaruhi Kondisi Klinis Pasien Covid-19 Di Ruang Isolasi Rsud Sungai Dareh. *Hum Care J.* 2022;7(2):297-307.
 49. Haq AD, Nugraha AP, Wibisana IKGA, et al. Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Factors Related To The Severity Of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Infection: A Literature Review. *JIMKI J Ilm Mhs Kedokt Indones.* 2021;9(1):48-55.
 50. Sriyato S, Setiawan L, Fajrunni'mah R, Murtiani F. Hubungan Kadar Interleukin-6 (IL-6) Dengan Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) Pada Pasien COVID- 19. *Indones J Infect Dis.* 2022;8(1):10. doi:10.32667/ijid.v8i1.132
 51. Nuril Al Hikmah, Muhammad Ilham Farihi, Yuliana Salman R. Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) Pada Pasien Covid-19 Di RSUD Dr. H.MOCH. ANSARI SALEH BANJARMASIN. *J Media Anal Kesehat.* 2021;12(1):56-65.
 52. Monica, Wulanjani HA. Correlation between NLR and Ferritin in COVID-19 Patients in ICU Dr . Kariadi Hospital. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2022;28(2):133-136.
 53. Saputra YE, Prahasanti K, Laitupa AA, Irawati DN. Gambaran Faktor Risiko Lanjut Usia Terhadap Kematian Pasien COVID-19. *J Pandu Husada.* 2021;2(2):114. doi:10.30596/jph.v2i2.6402
 54. Damayanti R. *Gambaran Nilai Neutrophil Lymphosit Ratio Dengan Mortalitas Pasien COVID-19 DI RS ISLAM SITI KHADIJAH Palembang Tahun 2020.*; 2021.
 55. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis.* 2021;12(2):708-717. doi:10.15562/ism.v12i2.1143
 56. Kumar A, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):303-310. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195120/pdf/main.pdf>
 57. Mujinto, Mudyawati Kamaruddin BS. Karakteristik Profil Laboratorium Klinis Pasien Covid-19 Komorbid Diabetes Mellitus Dan Tanpa Diabetes Mellitus. *Pros Semin Nas.* 2021;5:1297-1305.
 58. Halil F, Anwar MW. Jurnal Biologi Tropis Netrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictor of Severity in Covid-19 Patients. *J Biol Trop.* Published

- online 2022:455-460.
59. Asih NWS. Penyakit Pasien Covid-19 Di Rsud Wangaya Denpasar. *J Med UDAYANA*. 2022;11(12):14-21.
 60. Amri M. *Perbandingan Nilai Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) Pada Orang Dewasa Dengan Kasus Positif Dan Negatif COVID19 DI RSUD PONDOK GEDE*. Vol 2.; 2020.
 61. Parthasarathi A, Basavaraja CK, Arunachala S, et al. Comorbidities influence the predictive power of hematological markers for mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Adv Respir Med*. 2022;90(1):49-59. doi:10.5603/ARM.a2022.0017
 62. En Masrika NU, Hasan M, Yusran Y, Buyung S. Karakteristik Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Chasan Boesoirie. *JUMANTIK (Jurnal Ilm Penelit Kesehatan)*. 2022;7(3):255. doi:10.30829/jumantik.v7i3.11676

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance*



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
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 : 889/KEPK/FKUMSU/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Rasyidah Nur Zain
Principal in investigator

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

Dengan Judul
Title

"HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DENGAN ANGKA MORTALITAS PASIEN COVID19 DERAJAT BERAT DI RSUD DR PIRNGADI MEDAN TAHUN 2020-2022"
"RELATIONSHIP NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) WITH CORONAVIRUS PATIENT MORTALITY (COVID 19) SEVERE DEGREES AT DR PIRNGADI HOSPITAL MEDAN YEAR 2020-2022"

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.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring 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 19 September 2022 sampai dengan tanggal 19 September 2023
The declaration of ethics applies during the periode September' 19, 2022 until September' 19 2023

Medan, 19 September 2022
 Ketua

 Dr. dr. Nurhady, MKT



Lampiran 2. Surat selesai izin penelitian

	<p>PEMERINTAH KOTA MEDAN RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. PIRNGADI KOTA MEDAN <small>(AKREDITASI PARIPURNA NO. KARS-SERT/974/X/2019 TGL. 2 OKTOBER 2019)</small> Jalan Prof.H.M. Yamin, SH No. 47 Medan, Kode Pos 20234 Tel : (061) 4158701 – Fax. (061) 4521223 E-mail : rsupirngadi@gmail.com Website : www.rsudpirngadi.pemkamedan.go.id</p>													
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;">Nomor</td> <td style="width: 45%;">: 070/14517/B.LITBANG/2022</td> <td style="width: 40%;">Medan, 09 Desember 2022</td> </tr> <tr> <td>Sifat</td> <td>: -</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lampiran</td> <td>: -</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Perihal</td> <td>: Selesai Penelitian <i>An. Rasyidah Nur Zain</i></td> <td>Kepada: Yth. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara di- Tempat</td> </tr> </table>			Nomor	: 070/14517/B.LITBANG/2022	Medan, 09 Desember 2022	Sifat	: -		Lampiran	: -		Perihal	: Selesai Penelitian <i>An. Rasyidah Nur Zain</i>	Kepada: Yth. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara di- Tempat
Nomor	: 070/14517/B.LITBANG/2022	Medan, 09 Desember 2022												
Sifat	: -													
Lampiran	: -													
Perihal	: Selesai Penelitian <i>An. Rasyidah Nur Zain</i>	Kepada: Yth. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara di- Tempat												
<p>Dengan hormat, Membalas surat saudara no : 1261/II.3.AU/UMSU-08/A/2022 tanggal : 10 Oktober 2022 perihal: Mohon Izin Penelitian, dengan ini kami sampaikan bahwa:</p> <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>NAMA</td> <td>: RASYIDAH NUR ZAIN</td> </tr> <tr> <td>NIM</td> <td>: 1908260032</td> </tr> <tr> <td>Institusi</td> <td>: S-1 FK UMSU</td> </tr> </table> <p>Telah selesai melaksanakan Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Kota Medan dengan judul :</p> <p><i>Hubungan Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) Dengan Mortalitas Pasien Covid-19 Derajat Berat Di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2020 – 2022.</i></p> <p>Untuk kelangsungan kegiatan Penelitian, kiranya saudara dapat memberikan kepada kami 1 (satu) eksp. Skripsi jilid Lux dan 1 (satu) buah dalam bentuk CD.</p> <p>Demikian disampaikan atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.</p>			NAMA	: RASYIDAH NUR ZAIN	NIM	: 1908260032	Institusi	: S-1 FK UMSU						
NAMA	: RASYIDAH NUR ZAIN													
NIM	: 1908260032													
Institusi	: S-1 FK UMSU													
<p>Direktur RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan</p>  <p>Dr. Syamsul Arifin Nasution, Sp. OG Pembina Utama Muda NIP. 19670613 199703 1 001</p>														

Lampiran 3. Data penelitian

No	Jenis Kelamin	Usia	Komorbid	NLR	Tinggi/Rendah	Meninggal/tidak meninggal
1.	Laki-laki	67	DM Tipe 2+Penyakit jantung	55	Tinggi	Meninggal
2.	Laki-laki	81	Hipertensi+CKD Stage 1	7.8	Tinggi	Meninggal
3.	Laki-laki	65	DM Tipe 2	41.4	Tinggi	Meninggal
4	Laki-laki	65	DM Tipe 2 +Hipertensi	17.7	Tinggi	Meninggal
5	Laki-laki	45	-	55.5	Tinggi	Meninggal
6	Laki-laki	54	Hipertensi	2.2	Rendah	Meninggal
7	Laki-laki	66	DM Tipe 2 +Hipertensi	5	Tinggi	Meninggal
8	Laki-laki	57	TB+DM Tipe 2	3.7	Tinggi	Meninggal
9	Laki-laki	75	-	4.9	Tinggi	Meninggal
10	Laki-laki	57	Hipertensi+AKI	24	Tinggi	Meninggal
11	Laki-laki	66	CKD	27	Tinggi	Meninggal
12	Laki-laki	65	Hipertensi	20	Tinggi	Meninggal
13.	Laki-laki	63	Hipertensi+DM Tipe 2	19	Tinggi	Meninggal
14.	Laki-laki	60	-	60	Tinggi	Meninggal
15.	Laki-laki	65	CHF	48	Tinggi	Meninggal
16	Laki-laki	73	-	3.9	Tinggi	Meninggal
17.	Laki-laki	49	HIV	8.8	Tinggi	Meninggal
18.	Laki-laki	32	-	7.3	Tinggi	Meninggal
19	Laki-laki	73	Hipertensi	61	Tinggi	Meninggal
20	Laki-laki	58	DM Tipe 2	46	Tinggi	Meninggal
21	Laki-laki	71	DM Tipe 2	47.8	Tinggi	Meninggal

			+AKI+CHF			
22.	Laki-laki	80	DM Tipe 2 +Hipertensi	32	Tinggi	Meninggal
23.	Laki-laki	58	DM Tipe 2	10	Tinggi	Meninggal
24.	Laki-laki	66	DM Tipe 2	5	Tinggi	Meninggal
25.	Laki-laki	84	Post stroke	61	Tinggi	Meninggal
26.	Laki-laki	81	DM tipe 2+stroke	11	Tinggi	Meninggal
27.	Laki-laki	64	-	5.6	Tinggi	Meninggal
28.	Laki-laki	43	Hipertensi	57	Tinggi	Meninggal
29.	Laki-laki	72	Hipertensi	16	Tinggi	Meninggal
30.	Laki-laki	54	DM Tipe 2+CKD	38.2	Tinggi	Meninggal
31.	Laki-laki	57	-	10	Tinggi	Meninggal
32.	Perempuan	81	DM Tipe 2+AKI	29	Tinggi	Meninggal
33.	Perempuan	71	DM Tipe 2	9.6	Tinggi	Meninggal
34.	Perempuan	58	DM Tipe 2	16	Tinggi	Meninggal
35.	Perempuan	61	-	5	Tinggi	Meninggal
36.	Perempuan	59	DM Tipe 2	11	Tinggi	Meninggal
37.	Perempuan	31	CHF	8.6	Tinggi	Meninggal
38.	Perempuan	63	-	16.6	Tinggi	Meninggal
39.	Perempuan	60	CKD	38.2	Tinggi	Meninggal
40.	Perempuan	61	-	5.9	Tinggi	Meninggal
41.	Perempuan	63	DM Tipe 2+CKD	29	Tinggi	Meninggal
42.	Perempuan	50	DM Tipe 2	19	Tinggi	Meninggal
43.	Perempuan	20	-	6	Tinggi	Meninggal
44.	Perempuan	53	DM Tipe 2	38	Tinggi	Meninggal
45.	Perempuan	82	-	14.5	Tinggi	Meninggal
46.	Perempuan	60	DM Tipe 2 +Hipertensi	5	Tinggi	Meninggal
47.	Perempuan	77	AKI+HF	20.6	Tinggi	Meninggal
48.	Perempuan	46	DM Tipe 2	4	Tinggi	Meninggal

49	Laki-laki	55	DM Tipe 2	43	Tinggi	Tidak meninggal
50	Laki-laki	39	-	1.7	Rendah	Tidak meninggal
51.	Laki-laki	53	-	6.7	Tinggi	Tidak meninggal
52	Laki-laki	20	-	20.5	Tinggi	Tidak meninggal
53	Laki-laki	38	CKD Stage V	22.5	Tinggi	Tidak meninggal
54	Laki-laki	30	DM Tipe 2	2.2	Rendah	Tidak meninggal
55	Laki-laki	52	DM tipe 2	12	Tinggi	Tidak meninggal
56	Laki-laki	20	-	4	Tinggi	Tidak meninggal
57	Laki-laki	66	DM Tipe 2	25.9	Tinggi	Tidak meninggal
58	Laki-laki	63	DM Tipe 2+PJK	40.64	Tinggi	Tidak meninggal
59	Laki-laki	39	-	8.5	Tinggi	Tidak meninggal
60	Laki-laki	36	-	2.2	Rendah	Tidak meninggal
61	Laki-laki	41	-	5.2	Tinggi	Tidak meninggal
62	Laki-laki	52	GMO	32	Tinggi	Tidak meninggal
63	Laki-laki	68	DM Tipe 2	9.7	Tinggi	Tidak meninggal

64	Laki-laki	57	Hipertensi	9.2	Tinggi	Tidak meninggal
65	Laki-laki	33	DM tipe 2	2.4	Rendah	Tidak meninggal
66	Laki-laki	51	DM Tipe 2	0.06	Rendah	Tidak meninggal
67	Laki-laki	35	-	9.5	Tinggi	Tidak meninggal
68	Laki-laki	50	-	10	Tinggi	Tidak meninggal
69	Laki-laki	52	DM Tipe 2	16	Tinggi	Tidak meninggal
70	Laki-laki	19	-	6.2	Tinggi	Tidak meninggal
71	Laki-laki	64	PJK+CKD	17.17	Tinggi	Tidak meninggal
72	Laki-laki	45	GMO	21.3	Tinggi	Tidak meninggal
73	Laki-laki	72	PJK+PPOK	60	Tinggi	Tidak meninggal
74	Laki-laki	44	-	14	Tinggi	Tidak meninggal
75	Perempuan	55	DM Tipe 2+CKD	14	Tinggi	Tidak meninggal
76	Perempuan	62	DM Tipe 2	8.9	Tinggi	Tidak meninggal
77	Perempuan	59	-	9.9	Tinggi	Tidak meninggal
78	Perempuan	56	DM Tipe 2 +Hipertensi	55	Tinggi	Tidak meninggal

79	Perempuan	32	-	3	Rendah	Tidak meninggal
80	Perempuan	45	-	32	Tinggi	Tidak meninggal
81	Perempuan	46	DM Tipe 2	8.4	Tinggi	Tidak meninggal
82	Perempuan	56	-	9.2	Tinggi	Tidak meninggal
83	Perempuan	32	DM Tipe 2 +PJK+Hipertensi	10	Tinggi	Tidak meninggal
84	Perempuan	29	-	4.6	Tinggi	Tidak meninggal
85	Perempuan	40	DM Tipe 2 +Hipertensi	6.8	Tinggi	Tidak meninggal
86	Perempuan	31	-	2.1	Rendah	Tidak meninggal
87	Perempuan	56	-	32.4	Tinggi	Tidak meninggal
88	Perempuan	45	CKD Stage V	38	Tinggi	Tidak meninggal

Lampiran 4. Hasil penelitain

1. Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	57	64.8	64.8	64.8
	Perempuan	31	35.2	35.2	100.0
	Total	88	100.0	100.0	

2. Kelompok usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Dewasa	25	28.4	28.4	28.4
	Pra Lansia	27	30.7	30.7	59.1
	Lansia	36	40.9	40.9	100.0
	Total	88	100.0	100.0	

3. Meninggal/Tidak Meninggal

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Meninggal	48	54.5	54.5	54.5
	Tidak Meninggal	40	45.5	45.5	100.0
	Total	88	100.0	100.0	

4. Komorbid dan tanpa komorbid

Komorbid					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Komorbid	58	65.9	65.9	65.9
	Tidak Komorbid	30	34.1	34.1	100.0
	Total	88	100.0	100.0	

5. Tidak Meninggal

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	komorbid	22	55.0	55.0	55.0
	Tanpa komorbid	18	45.0	45.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

6. Meninggal

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Komorbid	36	75.0	75.0	75.0
	Tanpa komorbid	12	25.0	25.0	100.0
	Total	48	100.0	100.0	

7. Hubungan Kadar NLR dengan Mortalitas

Kadar NLR * Mortalitas Crosstabulation						
		Mortalitas			Total	P-Value
		Meninggal	Tidak Meninggal			
Kadar NLR	Rendah	Count	1	7	8	0.012
		% of Total	1.1%	8.0%	9.1%	
	Tinggi	Count	47	33	80	
		% of Total	53.4%	37.5%	90.9%	
Total		Count	48	40	88	
		% of Total	54.5%	45.5%	100.0%	

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.275 ^a	1	0,012		
Continuity Correction ^b	4,548	1	0,033		
Likelihood Ratio	6,796	1	0,009		
Fisher's Exact Test				0,021	0,015
Linear-by-Linear Association	6,203	1	0,013		
N of Valid Cases	88				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,64.

b. Computed only for a 2x2 table

8. NLR LAKI-LAKI + PEREMPUAN

		Statistics	
		NLR pasien mortalitas Laki-laki	NLR pasien mortalitas Perempuan
N	Valid	31	17
	Missing	0	0
Mean		26.19	16.24
Std. Error of Mean		3.785	2.749
Median		19.00	14.50
Mode		5 ^a	5 ^a
Std. Deviation		21.077	11.334
Variance		444.219	128.462
Skewness		.491	.848
Std. Error of Skewness		.421	.550
Kurtosis		-1.383	-.382
Std. Error of Kurtosis		.821	1.063
Range		59	34
Minimum		2	4
Maximum		61	38
Sum		812	276
Percentiles	25	7.30	5.95
	50	19.00	14.50
	75	47.80	24.80

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

9. NLR USIA 19-45 + >46 TAHUN

		Statistics	
		NLR pasien mortalitas Usia 18-45 tahun	NLR pasien mortalitas Usia >46 tahun
N	Valid	25	63
	Missing	0	0
Mean		26.88	22.17
Std. Error of Mean		12.000	2.733
Median		8.60	16.60
Mode		6 ^a	5
Std. Deviation		26.832	17.922
Variance		719.957	321.196
Skewness		.605	.866
Std. Error of Skewness		.913	.361
Kurtosis		-3.315	-.415
Std. Error of Kurtosis		2.000	.709
Range		51	59
Minimum		6	2
Maximum		57	61
Sum		134	953
Percentiles	25	6.65	5.90
	50	8.60	16.60
	75	56.25	38.00

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

10. NLR KOMORBID dan TANPA KOMORBID

		Statistics	
		NLR pasien mortalitas Dengan Komorbid	NLR pasien mortalitas Tanpa Komorbid
N	Valid	36	12
	Missing	0	0
Mean		24.79	16.27
Std. Error of Mean		3.022	5.714
Median		19.50	6.65
Mode		5	4 ^a
Std. Deviation		18.130	19.796
Variance		328.695	391.862
Skewness		.617	1.897
Std. Error of Skewness		.393	.637
Kurtosis		-.825	2.254
Std. Error of Kurtosis		.768	1.232
Range		59	56
Minimum		2	4
Maximum		61	60
Sum		893	195
Percentiles	25	9.00	5.15
	50	19.50	6.65
	75	38.20	16.08

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Lampiran 5. Dokumentasi

Lampiran 7. Artikel penelitian

HUBUNGAN NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO (NLR) DENGAN MORTALITAS PASIEN CORONAVIRUS (COVID19) DERAJAT BERAT DI RSUD DR PIRNGADI MEDAN TAHUN 2020-2021

Rasyidah Nur Zain¹, Hapsah²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Korespondensi: Hapsah

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Cidazain075@gmail.com, Hapsahumsu@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Neutrofil limfosit ratio adalah pemeriksaan sederhana yang didapatkan dari darah lengkap, dengan membagi neutrofil absolut dan limfosit absolut. NLR menjadi faktor risiko Independen kematian pasien COVID19 derajat berat hal ini terjadi karena ketidakseimbangan sistem imun disebabkan proses inflamasi yang berlebihan dan terjadinya badai sitokin mengakibatkan kerusakan jaringan yang luas. Angka kematian COVID19 derajat berat meningkat akibat dari peningkatan NLR, sehingga NLR dapat menjadi acuan utama pada COVID19 derajat berat dan dapat menurunkan angka mortalitas COVID19 derajat berat. **Tujuan Umum:** Untuk mengetahui hubungan nilai neutrofil limfosit ratio dengan angka kematian pasien COVID19 derajat berat di RSUD Dr Pirngadi Medan April 2020 – Desember 2021. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah analitik dengan desain penelitian retrospektif. Pengambilan data dilakukan metode purposive sampling berupa rekam medis yang memenuhi kriteria, di RSUD DR PIRNGADI MEDAN 2020-2021. **Hasil:** Terdapat hubungan Nilai NLR dengan mortalitas COVID19 derajat berat. **Kesimpulan:** NLR dapat di rekomendasikan sebagai biomarker inflamasi

Kata Kunci: NLR, COVID19, Derajat berat, Mortalitas

ABSTRACT

Introduction: Neutrophil lymphocyte ratio is a simple test obtained from whole blood, by dividing absolute neutrophils and absolute lymphocytes. NLR is an independent risk factor for the death of severe COVID19 patients, this occurs due to an imbalance in the immune system due to excessive inflammatory processes and the occurrence of cytokine storms resulting in extensive tissue damage. The mortality rate of severe COVID19 increases due to an increase in NLR, so NLR can be the main reference in severe COVID19 and can reduce the mortality rate of severe COVID19. **General Objective:** To determine the relationship between the value of neutrophil lymphocyte ratio and the mortality rate of severe COVID19 patients at RSUD Dr. Pirngadi Medan April 2020 - December 2021. **Method:** This type of research is analytic with a retrospective research

design. Data collection was carried out by purposive sampling method in the form of medical records that met the criteria, at RSUD DR PIRNGADI MEDAN 2020-2021. Results: There is a relationship between NLR value and severe COVID19 mortality. Conclusion: NLR can be recommended as an inflammatory biomarker.

Keywords: *NLR, COVID19, Severe degree, Mortality*

PENDAHULUAN

Pada bulan desember akhir tahun 2019, terjadi wabah besar yang melanda dunia yang merupakan virus yang disebut sebagai coronavirus yang pertama terjadi di Wuhan China.¹ Virus ini lebih dikenal dengan nama SARS-CoV-2.²

World Health Organization menetapkan COVID19 sebagai pandemik secara global pada tanggal 11 maret 2020. Tercatat kasus dari WHO dengan total jumlah kasus sebanyak lebih dari 186,5 juta jiwa di dunia per 5 juli 2021 dengan jumlah kematian sekitar 4 juta.^{3,4} Di Indonesia telah tercatat kasus COVID19 per tanggal 5 juli mencapai 2,527,203 kasus dengan jumlah kematian 55,464.^{4,5}

Gejala yang muncul pada pasien COVID19 berdasarkan derajat pada pasien COVID19. Sehingga pemeriksaan laboratorium sangat penting dilakukan untuk memprediksi tingkat keparahan dari COVID19.^{6,7}

Dalam pemeriksaan hematologi mendapatkan hasil berupa limfopenia neutrofilia, eosinofilia, trombositopenia, anemia, peningkatan *laju endap darah* (LED) dan D dimer serta terjadinya peningkatan *neutrofil limfosit ratio* (NLR).^{6,7}

Dari beberapa pemeriksaan pemeriksaan *neutrofil limfosit ratio* (NLR) ini paling sederhana merupakan bagian dari pemeriksaan darah lengkap dengan cara membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit. Pemeriksaan NLR

ini digunakan untuk menilai terjadinya proses inflamasi, maka dari itu pemeriksaan NLR dapat digunakan sebagai biomarker inflamasi sistemik dan juga dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit.^{8,9}

Neutrofil limfosit Ratio (NLR) salah satu faktor risiko independen kematian pasien COVID19 yang dirawat di rumah sakit hal ini terjadi karena gambaran dari keseimbangan antara respon imun bawaan (neutrofil) dan imunitas adaptif (limfosit).⁹ Pada kasus yang parah NLR yang lebih tinggi mengindikasikan disregulasi dari sistem imun yang berat dan tidak dapat mengurangi respon non spesifik yang berlebihan, respon inflamasi yang berlebihan dapat mengakibatkan badai sitokin dan kerusakan jaringan yang lebih luas sehingga hal ini menyebabkan terjadinya kematian.¹⁰

Sehingga dengan pengukuran ini dapat mengetahui bila NLR terjadi peningkatan dapat memperburuk prognostik serta meningkatkan angka mortalitas pasien COVID19 sebanyak 13,47% pada rawat inap.¹¹ Pada pasien derajat sedang dan berat memiliki nilai NLR lebih tinggi dibandingkan dengan derajat ringan, dengan nilai NLR awal pada pasien dengan derajat sedang dan berat 4,63-8,50. Maka angka mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan gejala sedang hingga berat sebanyak 16,6% dengan nilai NLR 6,54.⁹

Berdasarkan uraian diatas serta penelitian sebelumnya dapat disimpulkan dengan pemeriksaan *neutrofil limfosit ratio*

(NLR) dapat memprediksi terjadinya proses Inflamasi, yang memicu badai sitokin dapat dapat menyebabkan kematian, dengan adanya pemeriksaan NLR ini dapat menjadi langkah yang penting dalam pengobatan yang optimal. Sehingga peneliti tertarik untuk meneliti nilai NLR pada pasien COVID19 derajat berat.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah analitik dengan desain penelitian retrospektif. Data diambil menggunakan rekam medis. Populasi dan sampel dalam penelitian ini, seluruh pasien terkonfirmasi COVID19 derajat berat di RSUD DR. PIRNGADI Medan pada April 2020-Desember 2021 serta sesuai kriteria inklusi.

ANALISA DATA

Dalam analisa data ini menggunakan uji statistik yang menggunakan uji Chi Square.

HASIL PENELITIAN

Diperoleh dari data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan sebanyak 88 pasien. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor 889/KEPK/FKUMSU/2022 dan telah mendapatkan izin dari RSUD DR PIRNGADI MEDAN.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian COVID19 derajat berat

No	Variabel Penelitian	N(%)
1	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	57(64,8%)
	Perempuan	31(35,2%)
	Total	88(100%)
2	Kelompok usia	

	Dewasa (19-45)	25(28.4%)
	Pra Lansia (46-59)	27(30.7%)
	Lansia (>60)	36(40.9%)
	Total	88(100%)
3	Meninggal	48(54,5%)
	Tidak meninggal	40(45,5%)
	Total	88(100%)
4	Komorbid	58(65,9%)
	Tanpa komorbid	30(34,1%)
	Total	88(100%)
5.	Meninggal	
	Komorbid	36(75%)
	Tanpa komorbid	12(25%)
	Total	48(100%)
6.	Tidak meninggal	
	Komorbid	22(55%)
	Tanpa Komorbid	18(45%)
	Total	40(100%)

Tabel 2. Karakteristik Nilai NLR pasien COVID19 derajat berat

No	COVID19 derajat Berat	NLR Median (min-max)
1	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	19(2-61)
	Perempuan	14,5(4-38)
2	Kelompok usia	
	Dewasa (19-45)	8,60(6-57)
	Pralansia-lansia	16,6(2-61)
3	Komorbid	19,50 (2-60)
	Tanpa komorbid	6,65(4-60)

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pasien terkonfirmasi COVID19 derajat berat berjumlah 88 pasien. Diperoleh pasien yang memiliki usia dewasa sekitar 19-45 tahun sebanyak 25 pasien (28.4%). Sedangkan pasien yang memiliki usia pralansia 46-59 tahun lebih banyak yang berjumlah 27 pasien (30.7%) dan yang memiliki usia >60 tahun dikategorikan lanjut usia berjumlah 36(40,9%). Berdasarkan jenis kelamin yang

diperoleh laki-laki lebih banyak yang berjumlah 57 pasien (64,8%) dibandingkan dengan perempuan yang

berjumlah 31 pasien (35,2%). Berdasarkan hasil dari penelitian didapatkan jumlah pasien meninggal 48 (54%) dan tidak meninggal 40 (45%) dan untuk pasien yang memiliki komorbid memiliki persentase 65,9% dan tidak memiliki komorbid dengan persentase 34,1%. Untuk Perbedaan nilai NLR antara kedua jenis kelamin didapatkan median NLR lebih tinggi pada laki-laki yaitu sebesar 19 sedangkan perempuan

mendapatkan nilai median NLR sebesar 14,5. Pada Penelitian didapatkan nilai median NLR berdasarkan kategori usia, pasien yang memiliki rentang usia 19-45 tahun memiliki nilai median NLR sebesar 8.60 sedangkan pasien yang memiliki kategori usia diatas 46 tahun memiliki nilai NLR lebih tinggi sebesar 16.60.

Nilai median NLR pada pasien dengan komorbid, memiliki perbedaan yang cukup jauh dimana nilai median NLR pasien dengan komorbid sebesar 19,50 sedangkan yang tidak memiliki komorbid memiliki nilai NLR sebesar 6,65.

Tabel 3. NLR dengan Mortalitas

Kadar NLR	Mortalitas		Total	P value
	Meninggal	Tidak meninggal		
Rendah (<3,13)	1 (1.1 n(%))	7 (8.0 n(%))	8 (9.1 n(%))	
Tinggi (>3,13)	47 (53.4 n(%))	33 (37.5 n(%))	80 (90.9 n(%))	0.012
Total	48 (54.5 n(%))	40 (45.5 n(%))	100.0 n(%)	

Berdasarkan tabel diatas, diperoleh informasi bahwa Didapatkan nilai signifikan sebesar 0.012, maka terdapat hubungan NLR dengan mortalitas pasien COVID19.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian pasien COVID19 derajat berat berjumlah 88 pasien. Pasien yang memiliki usia pralansia 46-59 berjumlah 25(30.7%) dan lansia >60 tahun sekitar 36(40,9%), Jumlah ini lebih banyak dibandingkan pasien dengan usia dewasa 19-45 tahun yang berjumlah 25(28.4%). Hal ini memiliki kaitan dengan penelitian Gafar M dkk, usia merupakan menjadi faktor kejadian COVID19 dan

mengarah kepada tingkat keparahan serta angka kematian penderita COVID19. Usia risiko tinggi adalah usia 46 tahun keatas, akibat dari itu penurunan fungsi organ dan menyebabkan tubuh semakin rentan terinfeksi, memperlambat proses penyembuhan dan meningkatkan terjadinya mortalitas.¹² Penelitian ini memiliki kaitan dengan penelitian abiyu dkk, yang menyatakan bahwa usia 60 tahun keatas mempengaruhi tingkat keparahan dan dapat menyebabkan mortalitas yang tinggi pada pada lanjut usia, hal ini diduga. Terjadinya penurunan kompetensi sistem imun disebabkan degenerasi pada seluruh komponen sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Degenerasi ini bermanifestasi

dalam dua bentuk yaitu penurunan kuantitas seluler (sel neutrofil, sel limfosit T, dan sel dendritic), penurunan jumlah reseptor yang terlibat dalam respon imun (reseptor TLR dan reseptor permukaan monosit dan makrofag), penurunan jumlah kemampuan untuk berdiferensiasi sel limfosit B.¹³

Jenis kelamin menjadi faktor terinfeksi COVID19 dan kematian. Berdasarkan hasil penelitian diketahui 57 pasien dari 88 pasien yang terkonfirmasi COVID19 berjenis kelamin laki-laki. Jumlah ini lebih banyak dibandingkan pasien perempuan dengan total pasien perempuan 31 pasien. Sesuai dengan penelitian Gafar M dkk, yang mengatakan bahwa laki-laki lebih berpeluang terinfeksi daripada perempuan sehingga laki-laki memiliki potensi kematian 1,8%. Proses ini terjadi karena laki-laki yang menua akan mengalami penurunan dalam jumlah total sel T dan sel B serta peningkatan yang lebih besar dalam sel memori efektor CD8+ sel T dibandingkan dengan perempuan. Kapasitas sekresi proliferasi dan sitokin T laki-laki yang lebih menua lebih banyak daripada perempuan.¹²

Berdasarkan hasil penelitian, nilai NLR dengan jenis kelamin. Didapatkan NLR laki-laki yaitu sebesar 19 sedangkan perempuan mendapatkan nilai NLR sebesar 14,5. Hal ini sejalan dengan penelitian Nuril Al Hikmah dkk, yang mengatakan nilai NLR pada perempuan lebih rendah sebesar 6,89 sedangkan pada laki-laki nilai NLR sebesar 7,82. Perbedaan nilai NLR menurut jenis kelamin sebagai akibat dari perbedaan imunologi atau gender berbasis jenis kelamin (hormone, peran sosial, kromosom seks, variasi anatomi). Kromosom X dan hormone seks menjadi peranan yang sangat penting dalam tubuh serta untuk menyesuaikan diri dan peran ini yang menjadi faktor pelindung bagi perempuan terhadap COVID19.¹⁴

Sedangkan NLR berdasarkan usia. Usia 19-45 tahun didapatkan nilai NLR median sebesar 8.60 dan pasien yang memiliki usia diatas 46 tahun memiliki nilai NLR median lebih tinggi sebesar 16.60. Hal ini sesuai dengan penelitian Nuril Al hikmah dkk, bahwa nilai NLR yang memiliki usia >50 tahun sebesar 10,59 dan memiliki risiko perkembangan penyakit serta memiliki riwayat penyakit bawaan dibandingkan dengan umur <50 tahun.¹⁴ Dan adapula Monica dkk menyatakan rerata usia 55 tahun memiliki nilai NLR 13,91.¹⁵ Selain itu penelitian Yoga Eko Saputra dkk, menjelaskan mengenai neutrofil dan limfosit pada usia lanjut dapat menyebabkan kematian. Kematian COVID19 lebih utama pada pasien lanjut usia dimana dengan usia 60 tahun keatas. Hasil laboratorium menunjukkan proporsi pasien lanjut usia mengalami peningkatan jumlah sel darah putih dan neutrofil, dan proporsi limfosit menurun pada pasien lansia. Hal ini terjadi karena terjadi perubahan paru dan atrofi otot yang mengarah ke perubahan fungsi fisiologis sistem pernapasan, berkurangnya jalan nafas, dan fungsi pertahanan tubuh menurun.¹⁶

Pada penelitian ini mendapatkan hasil, nilai median NLR pasien komorbid sebesar 19,50 sedangkan yang tidak memiliki komorbid memiliki nilai NLR sebesar 6,65. Nilai NLR pasien komorbid memiliki angka yang lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa komorbid, penelitian ini sejalan dengan penelitian Nuril Al Hikmah, dimana nilai NLR pasien dengan komorbid 9.20. Maka dapat dikatakan nilai NLR tinggi pada pasien COVID19 yang memiliki riwayat penyakit atau komorbid berupa hipertensi, pneumonia, diabetes melitus.¹⁴

Berdasarkan hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar Neutrofil Limfosit

Ratio dengan mortalitas COVID19 derajat berat. Hal ini sejalan dengan penelitian Santos H dkk, yang menyatakan pasien COVID19 derajat berat yang memiliki nilai NLR $>3,3$ memiliki risiko mortalitas lebih besar dibandingkan dengan nilai NLR $<3,3$. Selain itu penelitian lain juga menjelaskan pasien COVID19 yang menunjukkan peningkatan NLR memiliki kaitan dengan risiko kematian 174% lebih tinggi, dimana jumlah limfosit yang rendah menjadi predaktor kematian dalam perawatan intensif.¹⁷ Persentase kematian akibat dari peningkatan NLR dengan rentang nilai 13,4-28,3 sebesar 50% dan apabila nilai tersebut meningkat lebih dari 28,3 maka persentase nilai NLR menjadi 100% karena telah terjadi proses inflamasi yang cukup luas.¹⁸

Berdasarkan penelitian Ni Wayan, menjelaskan NLR merupakan penanda inflamasi yang telah terbukti bermanfaat dalam menentukan mortalitas. Terjadinya peningkatan nilai neutrofil mengindikasikan derajat respon inflamasi dan penurunan limfosit mengindikasikan derajat ketidakseimbangan sistem imunitas. NLR ini merupakan faktor risiko independen yang paling penting pada COVID19 derajat berat dan luaran klinis yang buruk. Neutrofil salah satu predomnan leukosit yang menginfiltrasi paru-paru pada infeksi SARS-CoV-2 berat, dan neutrofilia penanda luaran klinis yang buruk. Teraktivasi neutrofil, seperti yang terjadi pada kondisi badai sitokin, menyebabkan pelepasan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs), pembentukan NETs memiliki kaitan dengan ARDS. Limfopenia akan terjadi pada pasien COVID19 derajat berat, dimana persentase limfosit lebih rendah dari 20%. Terjadinya penurunan signifikan dari jumlah T CD8+, hal ini berkorelasi dengan kadar TNF α , IL-6 dan IL-10, yang mengindikasikan peningkatan level sitokin dapat memicu deplesi dan kelelahan

populasi sel T. Selain itu virus juga dapat langsung menghancurkan organ limfatik termasuk limfa dan nodus limfe, dimana dijumpai adanya atrofi limfa dan nekrosis nodus limfe yang kemudian memperburuk limfopenia. Over produksi sitokin dapat meningkatkan permeabilitas membrane dinding kapiler di sekitar alveoli yang terinfeksi menyebabkan edema paru, dyspnea, hipoksemia. Masuknya cairan plasma ke dalam alveoli dan hilangnya elastisitas akibat kurangnya produksi surfaktan akibat infeksi pneumosit tipe 2 menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan *acute lung injury* (ALI) pada pasien COVID19.¹⁹

Berdasarkan penelitian Sriyato S, menjelaskan bahwa pemeriksaan NLR ini merupakan parameter yang rutin digunakan sebagai penanda infeksi atau inflamasi. NLR dapat menggambarkan dua jalur sistem imunologi yang penting bersifat prediktif di banding hanya sebagai parameter saja, dengan melakukan pemeriksaan NLR dapat menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis. Peningkatan NLR diketahui memiliki hubungan dengan keparahan dari suatu penyakit dan dapat dipertimbangkan menjadi biomarker yang independen untuk mengindikasi outcome yang buruk yang berakibat kematian.²⁰

Berdasarkan penelitian maulana amri, menyatakan nilai NLR pada pasien positif COVID19 lebih tinggi daripada pasien yang sehat atau negatif COVID19. Dimana nilai NLR pada terkonfirmasi COVID19 diperoleh nilai median 3,92 dan pasien yang negatif COVID19 dengan perolehan nilai median 2,46, hal ini menyatakan bahwa pasien yang terkonfirmasi COVID19 mengalami proses inflamasi.²¹ Selain itu berdasarkan penelitian parthasarty, faktor komorbid sebagai penyebab pasien COVID19 jatuh pada kondisi yang berat.

Penelitian lain menyatakan peningkatan NLR merupakan salah satu faktor risiko independen terkait kematian pasien COVID19, semakin tinggi nilai NLR maka tingkat kematian pasien COVID19 semakin meningkat atau semakin berisiko mengalami kematian.²²

Berdasarkan penelitian Nur Upik dkk, menyatakan bahwa rata-rata nilai NLR mengalami peningkatan hal ini memiliki kaitan dengan risiko keluhan yang berat sehingga dapat dijadikan nilai prediktif dalam memprediksi kejadian dan angka kematian pada pasien COVID19 dengan sensitivitas 100% dan 84%.²³

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil beberapa kesimpulan, yaitu :

- a. Pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih banyak terjadi di usia pralansia 46-59 tahun dan usia lansia >60 tahun daripada usia dewasa.
- b. Berdasarkan jenis kelamin, persentase laki-laki sebagai pasien COVID-19 lebih banyak dibandingkan perempuan.
- c. Hasil penelitian menyatakan pasien COVID19 derajat berat yang meninggal berjumlah 48(54,5%) dan yang tidak meninggal berjumlah 40(45%). Sedangkan pasien yang memiliki komorbid berjumlah 58(65,95) dan tidak memiliki komorbid berjumlah 30(34,1%).
- d. Berdasarkan pasien yang meninggal memiliki komorbid sebanyak 36(75%) sedangkan tanpa komorbid 12(25%). Untuk pasien yang tidak meninggal memiliki komorbid sebanyak 22(55%) dan tanpa komorbid 18(45%)0.
- e. Berdasarkan nilai NLR dengan jenis kelamin pada pasien mortalitas. Untuk jenis kelamin laki-laki memiliki nilai

median NLR sebesar 19 sedangkan pada wanita 14,5.

- f. Berdasarkan nilai NLR dengan mortalitas pada usia, didapatkan bahwa usia >46 tahun memiliki nilai median NLR sebesar 16,60 sedangkan usia 19-45 tahun memiliki nilai median NLR 8,60 lebih rendah daripada usia diatas 45 tahun
- g. komorbid dengan nilai NLR median sebesar 6,65
- h. Terdapat hubungan antara *Neutrofil Limfosit Ratio* dengan mortalitas COVID-19

SARAN

1. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai nilai NLR berdasarkan komorbid pada pasien COVID19.
2. Dibutuhkan Penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh NLR berdasarkan derajat COVID19.

REFERENSI

1. Susilo A, Rumende CM, , Ceva W Pitoyo, Widayat Djoko Santoso, Mira Yulianti H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkin. *J Penyakit Dalam Indones*. 2021;7:45-67. doi:10.25104/transla.v22i2.1682
2. Mahrani, Hana Khairina Putri Faisal, Paramita Khairan, et al. Kasus COVID-19 Ringan Pada Tenaga Medis: Evaluasi Temuan Klinis dan Risiko Transmisi. *J Indones Med Assoc*. 2020;70(4):78-86. doi:10.47830/jinma-vol.70.4-2020-223
3. Aditia A. Covid-19 : Epidemiologi, Virologi, Penularan, Gejala Klinis, Diagnosa, Tatalaksana, Faktor Risiko Dan Pencegahan. *J Penelit Perawat Prof*. 2021;3:653-660. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP%0ACOVID-19>
4. Yusuf Y, Nurisyah S, Hasyim AA, et al. Evaluasi Rasio Netrofil Limfosit (RNL)

- untuk diagnosis COVID-19 pada Pasien di RS Tadjuddin Chalid, Makassar, Indonesia. *J Bionature*. 2021;22:79-85.
5. Nadzir M, Akbar A, Rahardjo AM, Parti DD, Sakinah EN. Analisis Hubungan NLR, D-dimer dan Saturasi Oksigen dengan Derajat Keparahan COVID-19 di RSU Kaliwates Jember. *J agromedicine Med Sci*. 2022;8(1):51-55.
 6. Mus R, Thaslifa T, Abbas M, Sunaidi Y. Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *J Kesehat Vokasional*. 2021;5(4):242-252. doi:10.22146/jkesvo.58741
 7. Ambar NS. Diagnosis Laboratorium pada COVID-19. *Fkums*. Published online 2021:13-25.
 8. Pramana IGAASP, Masyuni PUS, Surawan IDP. Nilai rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor kasus COVID-19 serangan berat pada pasien dewasa. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):530-533. doi:10.15562/ism.v12i2.1093
 9. 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
 10. Halil F, Anwar MW. Netrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictor of Severity in Covid-19 Patients. *J Biol Trop*. Published online 2022:455-460.
 11. Yufani H, Rofinda ZD. Limfopenia dan Rasio Neutrofil-Limfosit pada Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Kesehat Andalas*. 2021;(3):178-182.
 12. Gafar M, Hasnita E, Fort De Kock U. Faktor Yang Mempengaruhi Kondisi Klinis Pasien Covid-19 Di Ruang Isolasi Rsud Sungai Dareh. *Hum Care J*. 2022;7(2):297-307.
 13. Haq AD, Nugraha AP, Wibisana IKGA, et al. Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Factors Related To The Severity Of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Infection: A Literature Review. *JIMKI J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2021;9(1):48-55.
 14. Nuril Al Hikmah, Muhammad Ilham Farihi, Yuliana Salman R. Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) Pada Pasien Covid-19 Di RSUD Dr. H.MOCH. ANSARI SALEH BANJARMASIN. *J Media Anal Kesehat*. 2021;12(1):56-65.
 15. Monica, Wulanjani HA. Correlation between NLR and Ferritin in COVID-19 Patients in ICU Dr . Kariadi Hospital. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2022;28(2):133-136.
 16. Saputra YE, Prahasanti K, Laitupa AA, Irawati DN. Gambaran Faktor Risiko Lanjut Usia Terhadap Kematian Pasien COVID-19. *J Pandu Husada*. 2021;2(2):114. doi:10.30596/jph.v2i2.6402
 17. Santos H, Delpino F, Pereira C. High Neutrophil-lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker for Mortality in Severe Covid-19 and Is Associated With Elevated Age and Kidney Failure. *Res Sq*. Published online 2021:1-14.
 18. Abensur Vuillaume L, Le Borgne P, Alamé K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and early variation of nlr to predict in-hospital mortality and severity in ed patients with sars-cov-2 infection. *J Clin Med*. 2021;10(12):1-10. doi:10.3390/jcm10122563
 19. Asih NWS. Penyakit Pasien Covid-19 Di Rsud Wangaya Denpasar. *J Med UDAYANA*. 2022;11(12):14-21.
 20. Sriyato S, Setiawan L, Fajrunni'mah R, Murtiani F. Hubungan Kadar Interleukin-6 (IL-6) Dengan Neutrophil

- Lymphocyte Ratio (NLR) Pada Pasien COVID- 19. *Indones J Infect Dis.* 2022;8(1):10.
doi:10.32667/ijid.v8i1.132
21. Amri M. *Perbandingan Nilai Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) Pada Orang Dewasa Dengan Kasus Positif Dan Negatif COVID19 DI RSUD PONDOK GEDE.* Vol 2.; 2020.
22. Parthasarathi A, Basavaraja CK, Arunachala S, et al. Comorbidities influence the predictive power of hematological markers for mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Adv Respir Med.* 2022;90(1):49-59.
doi:10.5603/ARM.a2022.0017
23. En Masrika NU, Hasan M, Yusran Y, Buyung S. Karakteristik Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Chasan Boesoirie. *JUMANTIK (Jurnal Ilm Penelit Kesehatan).* 2022;7(3):255.
doi:10.30829/jumantik.v7i3.11676