



HUBUNGAN NILAI NLR (*NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO*) DAN CRP (*C – REACTIVE PROTEIN*) PADA PASIEN COVID-19 DI KABUPATEN JEMBER

SKRIPSI

Oleh

**M.R Rionaldy Chany Putra
NIM 182010101095**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2022**



HUBUNGAN NILAI NLR (*NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO*) DAN CRP (*C – REACTIVE PROTEIN*) PADA PASIEN COVID-19 DI KABUPATEN JEMBER

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

M.R. Rionaldy Chany Putra
NIM 182010101095

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2022

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Kedua orang tua saya Papa Khairuddin, S.Sos. dan Mama Puspa Hoiriani, S.H. yang selalu memberikan kasih sayang, bimbingan dan doa tiada henti.
2. Guru-guru sejak taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat dan mendidik saya.
3. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.



MOTTO

“Berdoalah kepada-Ku niscaya akan aku perkenankan bagimu”

(Terjemahan QS Ghafir ayat 60)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : M. R. Rionaldy Chany Putra

NIM : 182010101095

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Hubungan Nilai NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) dan CRP (*C - Reactive Protein*) pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 08 Mei 2022

Peneliti,



M. R. Rionaldy Chany Putra
(182010101095)

SKRIPSI

HUBUNGAN NILAI NLR (*NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO*) DAN CRP (*C – REACTIVE PROTEIN*) PADA PASIEN COVID-19 DI KABUPATEN JEMBER

Oleh

M.R Rionaldy Chany Putra
NIM 182010101095

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Dini Agustina, M. Biomed

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Hubungan Nilai NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) dan CRP (*C - Reactive Protein*) pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember” telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal : 26 April 2022

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

dr. Irawan Fajar Kusuma, M.Sc.,Sp.PD.
NIP 19810303 200604 1 003

dr. Rosita Dewi M. Biotek.
NIP 198404282009122003

Anggota II,

Anggota III,

Dr. dr. Rini Riyanti, Sp.PK.
NIP 19710328 199903 2 001

dr. Dini Agustina, M. Biomed
NIP 198308012008122003

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA
NIP. 19730424 199903 1 00

RINGKASAN

Hubungan Nilai NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) dan CRP (*C - Reactive Protein*) pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember; M. R. Rionaldy Chany Putra; 182010101095; 2021; 78 halaman: Program studi Pendidikan Dokter Universitas Jember

Coronavirus disease atau COVID-19 merupakan sebuah penyakit yang disebabkan oleh NCoV (*Novel Corona Virus*). Gejala COVID-19 bervariasi antar individu, kebanyakan orang mengalami demam (83-99%), batuk (59-82%), kelelahan (44-70%), anoreksia (40-84%), sesak napas (31-40%), dan mialgia (11-35). %. Tingkat keparahan dari COVID-19 dapat dibagi menjadi kelompok ringan, sedang dan berat. Organisasi Kesehatan Dunia telah menyatakan COVID-19 sebagai PHEIC (*Public Health Emergency of International Concern*). Salah satu penyebab tingginya kasus COVID-19 adalah keterlambatan diagnosis. Nilai CRP dan NLR adalah biomarker dari infeksi COVID-19 dan dapat menjadi skrining diagnosis dini dari COVID-19 yang diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas dan penyebaran dari COVID-19. Diagnosis pasti COVID-19 khususnya di Indonesia dilakukan dengan menggunakan PCR (*polymerase chain reaction*). Rata-rata hasil RT-PCR dapat diperoleh setelah 24 dari pengambilan sampel maka pengobatan mungkin akan tertunda sedangkan hasil pemeriksaan NLR dapat diperoleh kurang dari satu jam dari pengambilan sampel dan hasil pemeriksaan CRP dapat diperoleh setelah tiga jam dari pengambilan sampel. Pada pasien COVID-19 NLR dapat menjadi salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistemis yang secara luas dapat digunakan sebagai penentu prognosis dan untuk diagnosis. Dalam praktik umum pemeriksaan CRP dapat memprediksi tingkat keparahan penyakit dan dapat menjadi strategi untuk penanganan pasien COVID-19. Tujuan pada penelitian ini untuk mengetahui hubungan nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan oleh layanan kesehatan sebagai skrining diagnosis dini dari COVID-19 sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan penyebaran dari COVID-19.

Pada penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *Cross-sectional*. Data penelitian menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien yang terinfeksi COVID-19 yang ada di RS Daerah Dr. Soebandi Jember pada periode Juni 2021 sampai dengan Agustus 2021. Sampel penelitian adalah pasien dengan diagnosis COVID-19 di RS Daerah Dr. Soebandi Jember yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *Simple Random Sampling*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret sampai dengan April 2022.

Persebaran pasien COVID-19 di kabupaten paling banyak pada jenis kelamin laki-laki, usia ≥ 40 tahun, dan di rawat di ruang non-ICU COVID-19. Dari 30 sampel didapatkan rata-rata (*mean*) NLR sebesar 7,02 dan CRP sebesar 107,98. Berdasarkan uji normalitas Shapiro Wilk didapatkan hasil terdistribusi normal yaitu

NLR dengan $p\text{-value} = 0,52$ dan CRP dengan $p\text{-value} = 0,594$ serta terdapat hubungan yang linear antara NLR dan CRP dengan $p\text{-value} = 0,64$. Dari uji korelasi pearson dapat disimpulkan terdapat korelasi signifikan ke arah positif antara nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember dengan $p\text{-value} = 0,00$ dan mempunyai derajat korelasi sangat kuat dengan r hitung sebesar $0,889$ sehingga bermakna semakin meningkat nilai NLR, maka semakin meningkat juga nilai CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten jember



PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Nilai NLR dan CRP Pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember” Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Orang tua saya, Papa Khairuddin, S.Sos. dan Mama Puspa Hoiriani, S.H. yang senantiasa memberi kasih sayang dan dukungan secara moral serta finansial sehingga skripsi ini dapat berjalan dengan baik;
2. Keluarga besar Leces-Probolinggo dan keluarga besar Kebonsari-Jember yang turut membantu dan mendoakan penulis;
3. dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas kesempatan dan segala fasilitas yang telah diberikan selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
4. Dr. dr. Rini Riyanti, Sp.PK selaku dosen pembimbing utama dr. Dini Agustina, M.Biomed selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam penulisan skripsi ini;
5. dr. Irawan Fajar Kusuma, M.Sc, Sp.PD dan dr. Rosita Dewi, M.Biotek selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan yang membangun dalam penyusunan skripsi ini;
6. dr. Al Munawir, M.Kes., Ph.D selaku dosen pembimbing akademik yang telah memeberikan bimbingan kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;

7. Jajaran direktur dan seluruh staff RSD dr Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik yang telah memberikan izin dan membantu selama penelitian;
8. Seluruh civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama menjadi mahasiswa;
9. Teman-teman seperjuangan yang menemani saya selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Renaldi Wibisono, Dava Rizky Pratama, Rifaldy Nabiel Erisadana, Radinta Maharani Putri, Ayu Lilyana Nuridah, Nexia Nevarachell OA, Naila Zanubah Arifah, Safira Rahmaningtyas, Winie Septhia Dwicahyandari, Dinda Syahva Salshabilla, Resy Metri Belizani, Misaki Nurabrahannissa Giri Ayu;
10. Rekan kerja satu tim penelitian, Sofia Yusnur Rafida, Faliqul Bahar Muhammad, Calvin Mikail Lazuardi yang telah membantu penulis selama penelitian ini;
11. Keluarga besar BEM FK UNEJ periode 2018-2020 yang telah menjadi tempat untuk belajar dan mengembangkan diri;
12. Keluarga besar CRANIUM 2018, yang selalu memberikan semangat dan dukungan selama menempuh pendidikan;
13. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, terimakasih atas segala dukungan dan kerjasamanya;

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima segala bentuk kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember 23 Februari 2022

Penulis

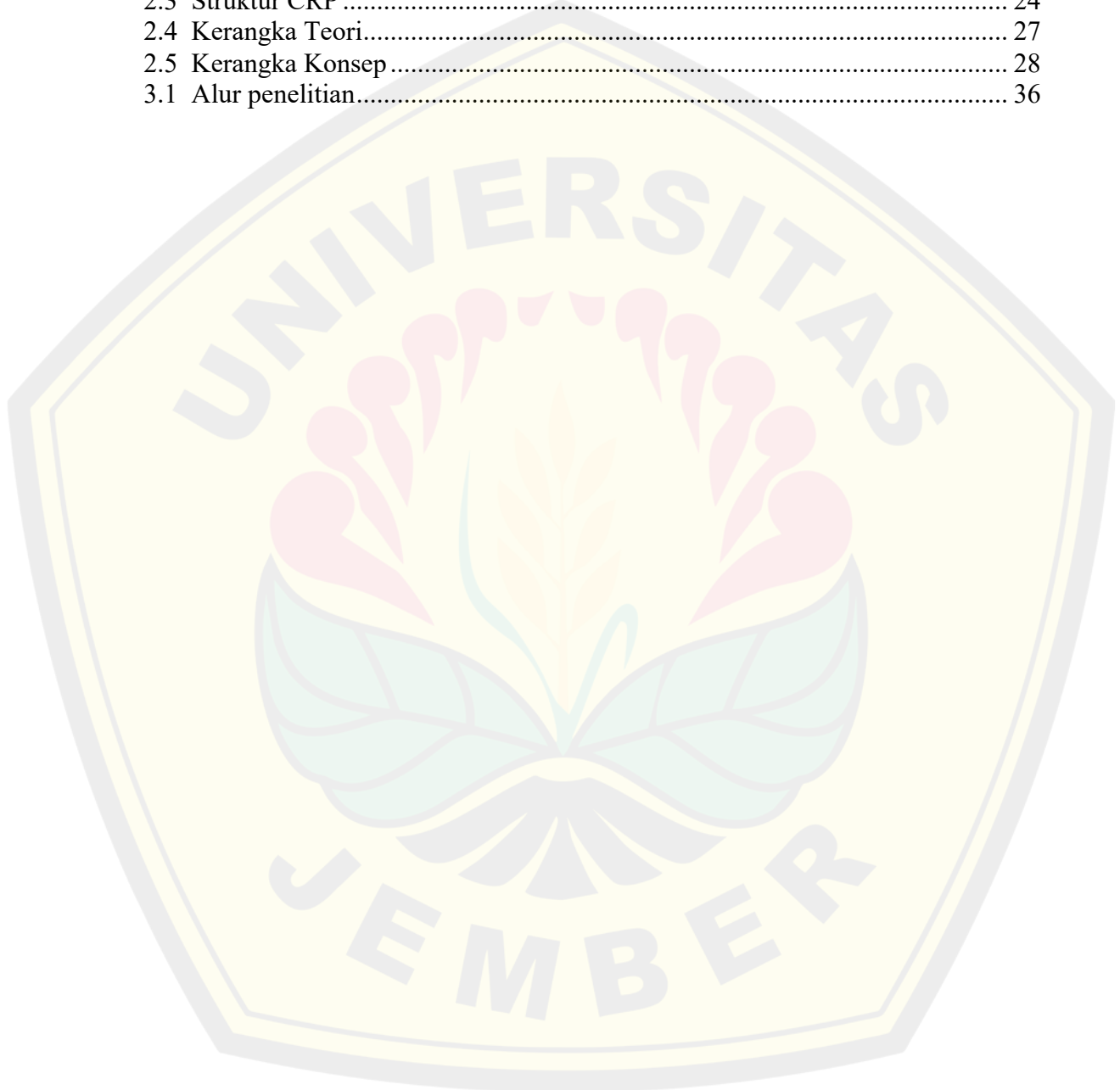
DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAB MOTTO.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. COVID 19	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Epidemiologi.....	4
2.1.3 Etiologi dan Patofisiologi	6
2.1.4 Klasifikasi	8
2.1.5 Gejala Klinis	10
2.1.6 Diagnosis.....	11
2.1.7 Komplikasi.....	15
2.1.8 Tatalaksana	16
2.2 <i>Neutrofil Limfosit Ratio</i>	20
2.2.1 <i>Differential Count</i>	20
2.2.2 <i>Neutrophyl lymphocyte ratio</i>	21
2.2.3 <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i> pada COVID-19.....	22
2.3 <i>C-Reactive Protein</i>	23
2.3.1 Definisi.....	23
2.3.2 <i>C-reactive protein</i> pada Inflamasi	24
2.3.3 <i>C-reactive protein</i> pada COVID-19.....	25
2.4 Hubungan NLR dan CRP	25
2.5 Hipotesis	26
2.6 Kerangka Teori	27
2.7 Kerangka Konsep.....	28
BAB. 3 METODE PENELITIAN	29

3.1 Jenis Penelitian	29
3.2 Populasi dan Sample Penelitian.....	29
3.2.1 Populasi	29
3.2.2 Sampel.....	29
3.2.3 Kriteria Sampel	29
3.2.4 Besar Sampel	30
3.2.5 Teknik Pengambilan Sampel	30
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3.1 Tempat Penelitian	31
3.3.2 Waktu Penelitian	31
3.4 Jenis dan Sumber Data.....	31
3.4.1 Jenis Data	31
3.4.2 Sumber Data.....	31
3.5 Variabel Penelitian.....	31
3.6 Definisi Operasional.....	32
3.7 Instrumen Penelitian	32
3.8 Prosedur Penelitian.....	33
3.8.1 <i>Ethical Clearance</i>	33
3.8.2 Perizinan	33
3.8.3 Pengambilan Data	34
3.9 Teknik Pengolahan dan Analisis Data	34
3.9.1 Teknik Pengolahan Data	34
3.9.2 Analisis data.....	35
3.10 Alur Penelitian	36
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	37
4.1 Hasil Penelitian.....	37
4.1.1 Gambaran Karakteristik Sampel.....	37
4.1.2 Analisis Korelasi Nilai NLR dan CRP.....	38
4.2 Pembahasan	40
4.2.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	40
4.2.2 Korelasi Nilai NLR dan CRP Pada Pasien COVID-19	43
4.2.3 Keterbatasan Penelitian.....	44
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	52

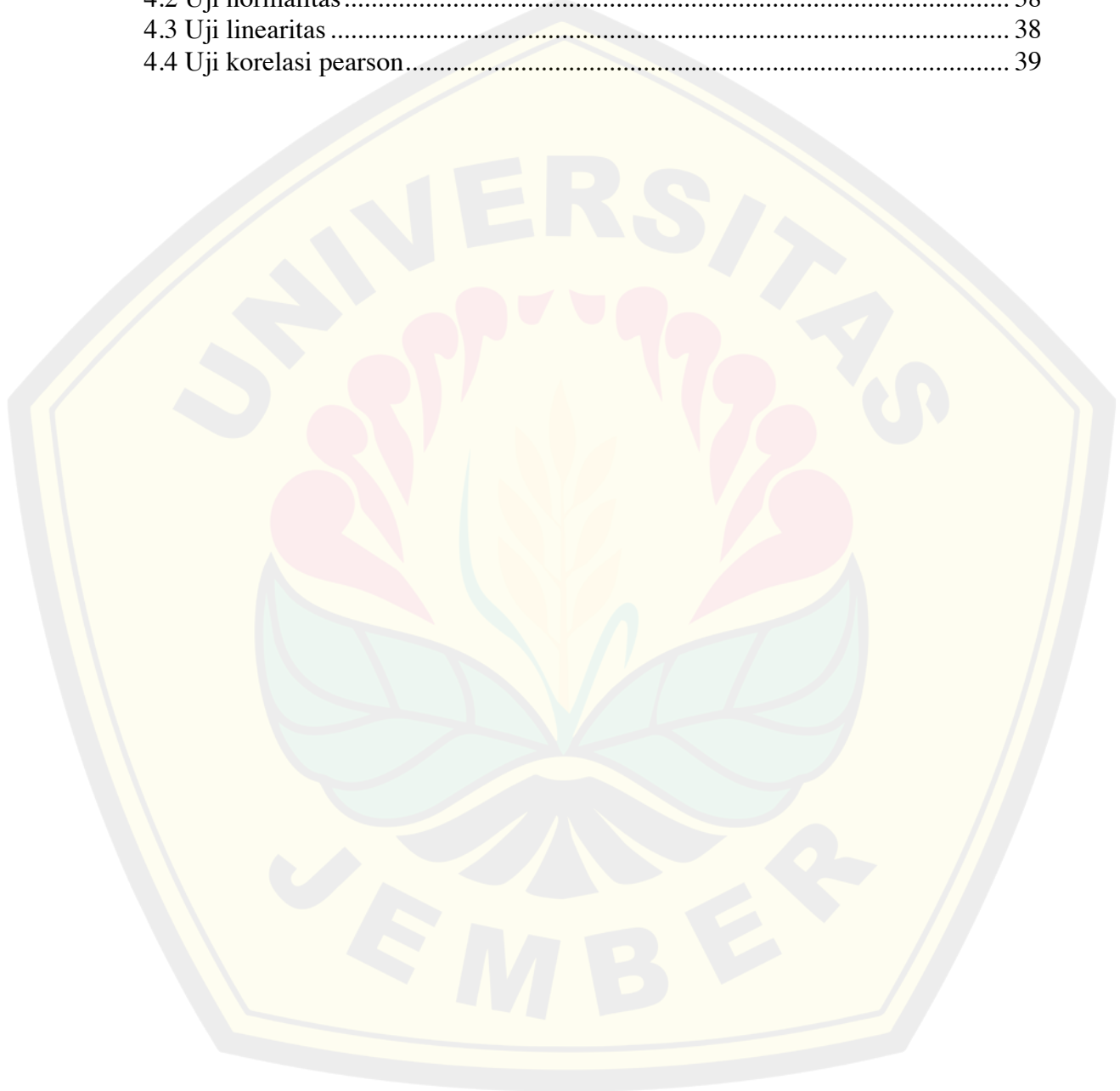
DAFTAR GAMBAR

2.1 <i>Guideline</i> manajemen terapi orang dewasa non-rumah sakit dengan COVID-19.....	17
2.2 <i>Guideline</i> manajemen terapi orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19	19
2.3 Struktur CRP	24
2.4 Kerangka Teori.....	27
2.5 Kerangka Konsep	28
3.1 Alur penelitian.....	36



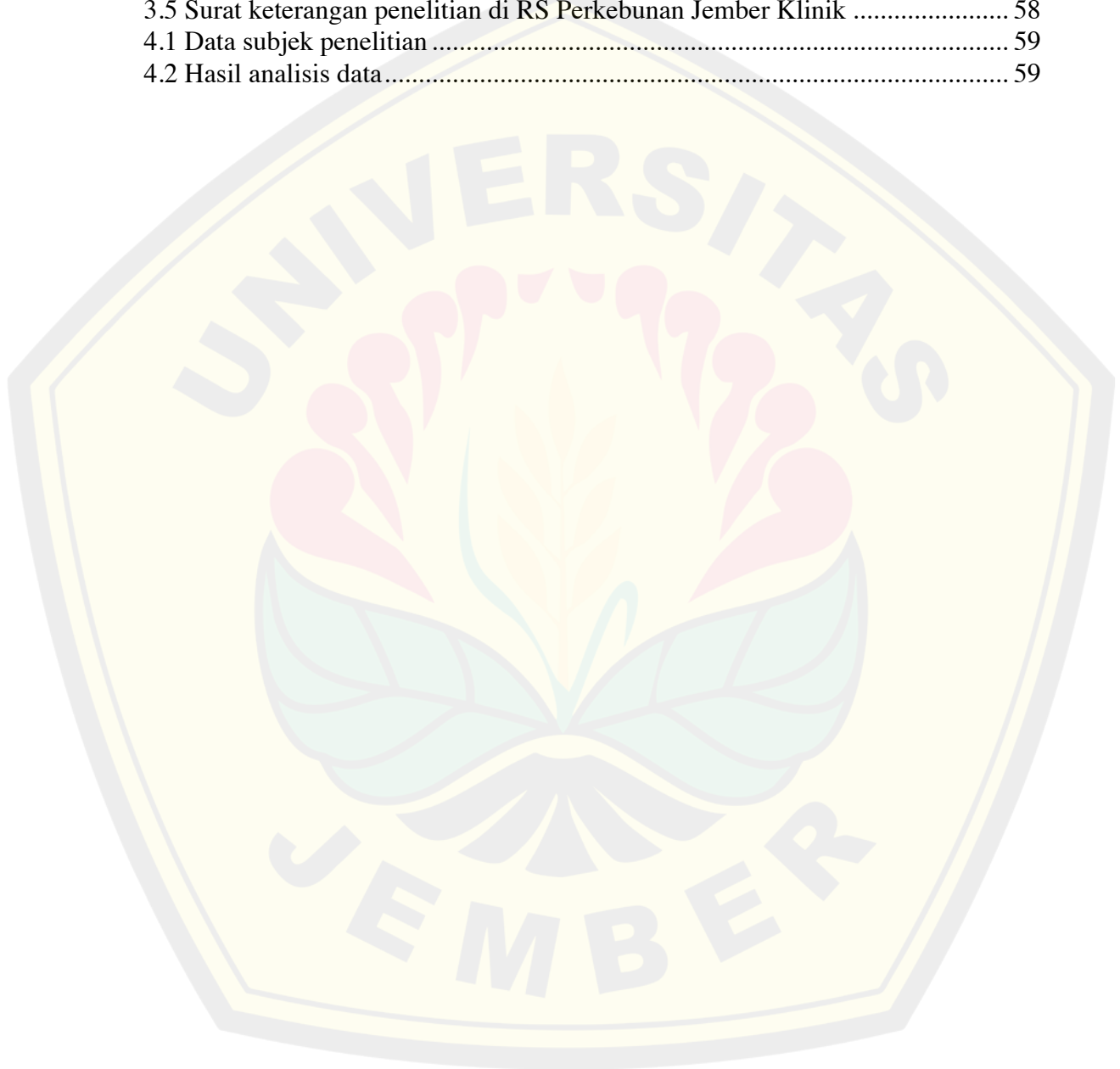
DAFTAR TABEL

2.1 Kategori NLR menurut derajat klinis.....	22
3.1 Definisi operasional	32
3.2 Interpretasi koefisien korelasi	35
4.1 Karakteristik sampel penelitian pasien terkonfirmasi COVID-19	37
4.2 Uji normalitas	38
4.3 Uji linearitas	38
4.4 Uji korelasi pearson.....	39



DAFTAR LAMPIRAN

3.1 Surat bebas plagiasi.....	52
3.2 Surat keterangan persetujuan etik	53
3.3 Surat rekomendasi persetujuan izin penelitian BAKESBANGPOL.....	55
3.4 Surat keterangan penelitian di RSD dr. Soebandi Jember	57
3.5 Surat keterangan penelitian di RS Perkebunan Jember Klinik	58
4.1 Data subjek penelitian	59
4.2 Hasil analisis data.....	59



DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
Ang II	: <i>Angiotensin II</i>
CCL	: <i>Chemokin Ligand</i>
CD	: <i>Kluster Diferensiasi</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease-19</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
GGO	: <i>Ground Glass Opacities</i>
HCU	: <i>High Care Unit</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN-I	: <i>Interferon-1</i>
IgM	: <i>Imunoglobulin M</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL1- β	: <i>Interleukin1- β</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
LMR	: <i>Lymphocyte Monocyte Ratio</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrom</i>
NETS	: <i>Neutrophil Intracellular Traps</i>
NCoV	: <i>Novel Corona Virus</i>
NLR	: <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>
PHEIC	: <i>Public Health Emergency of International Concern</i>
PLR	: <i>Platelet Lymphocyte Ratio</i>
RR	: <i>Respiratory Rate</i>
RT-PCR	: <i>Real time-Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembran Protease Serin2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus disease atau COVID-19 merupakan sebuah penyakit yang disebabkan oleh NCoV (*Novel Corona Virus*). COVID-19 pertama kali diidentifikasi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Pada 12 Desember 2019 COVID-19 sudah menyebar sampai ke 72 negara. Karena parahnya wabah ini dan potensi penyebarannya dalam skala internasional, WHO (*World Health Organization*) telah menetapkan COVID-19 PHEIC sebagai (*Public Health Emergency of International Concern*) (Li dkk., 2020). COVID-19 pertama kali dilaporkan masuk ke Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 dengan jumlah kasus yang terus meningkat secara signifikan dengan angka kasus tertinggi berada di provinsi DKI Jakarta (Prasojo dkk., 2020).

Salah satu penyebab tingginya kasus COVID-19 adalah keterlambatan diagnosis. Penelitian menunjukkan bahwa 1 dari 20 orang dewasa di Amerika mengalami keterlambatan diagnosis (Muhrrer, 2021). Kasus infeksi yang tidak terdiagnosis sangat berpotensi untuk menularkan kepada orang lain yang rentan. Diagnosis yang tepat waktu dapat menjadi strategi untuk penanganan pasien COVID-19 sehingga menurunkan angka mortalitas. Nilai NLR dan CRP adalah biomarker dari infeksi COVID-19 dan dapat menjadi skrining diagnosis dini dari COVID-19 yang diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas dan penyebaran dari COVID-19 (Rong dkk., 2020). Diagnosis pasti COVID-19 khususnya di Indonesia dilakukan dengan menggunakan PCR (*polymerase chain reaction*). Rata-rata hasil RT-PCR dapat diperoleh setelah 24 dari pengambilan sampel maka pengobatan mungkin akan tertunda sedangkan hasil pemeriksaan NLR dapat diperoleh kurang dari satu jam dari pengambilan sampel dan hasil pemeriksaan CRP dapat diperoleh setelah tiga jam dari pengambilan sampel (El Hage dkk., 2021). Sebuah penelitian menunjukkan kemungkinan COVID-19 20 kali lipat lebih besar terjadi ketika nilai $NLR \geq 2.4$ (Nalbant dkk., 2020). Sedangkan CRP adalah biomarker yang paling kuat berkorelasi dengan perkembangan COVID-19, karena

CRP secara signifikan mulai meningkat sejak awal peradangan (Luan dkk., 2021). Saat ini diperlukan suatu pemeriksaan penunjang untuk diagnosis COVID-19 yang cepat, murah, mudah dilakukan dan terutama dapat digunakan di daerah yang memiliki keterbatasan alat. Oleh karena itu pemeriksaan NLR dan CRP dapat menjadi skrining diagnosis dini saat menunggu diagnosis pasti dapat ditegakkan.

Nilai NLR adalah penanda yang banyak digunakan dan diperoleh dengan cara hitung jenis neutrofil dibagi hitung jenis limfosit. Kadar NLR bergantung pada jenis kelamin dan umur (Lee dkk., 2016). Pada pasien COVID-19 NLR dapat menjadi salah satu biomarker dari adanya respon inflamasi sistematis yang secara luas dapat digunakan sebagai diagnosis untuk penanda prognosis dan nilai *Cut off* NLR pada penderita COVID-19 adalah 3,13 (Ali, 2020).

C-reactive protein dikenal sebagai reaktan fase akut yang ditemukan dalam darah, terutama diproduksi di hepar sebagai respons terhadap kerusakan jaringan yang menimbulkan respons inflamasi. Pada individu normal kadar CRP ≤ 1 mg/L (Chung dkk., 2014). Saat individu mengalami infeksi bakteri kadar CRP dalam serum akan meningkat hingga 1.000 kali lipat dari normal namun, saat rangsangan berakhir kadar CRP akan menurun secara eksponensial selama 18-20 jam mendekati waktu paruh CRP (Ali, 2020). Penelitian menunjukkan bahwa tingkat CRP adalah indikator sensitif dan awal untuk keparahan COVID-19. Dalam praktik umum pemeriksaan CRP dapat memprediksi tingkat keparahan penyakit dan dapat menjadi strategi untuk penanganan pasien COVID-19 (Ahnach dkk., 2020).

Nilai CRP dapat memprediksi tingkat keparahan dan NLR dapat digunakan sebagai penentu prognosis pada pasien yang terinfeksi COVID-19 (Ahnach dkk., 2020). Sebuah penelitian pada pasien yang terdiagnosis pneumonia menunjukkan peningkatan NLR diikuti dengan peningkatan CRP. Hal ini menunjukkan bahwa pada pneumonia terjadi peningkatan jumlah neutrofil, penurunan jumlah limfosit dan peningkatan CRP (Yoon dkk., 2013). Selain itu, Pada pasien dengan infeksi neonatal terdapat hubungan positif dengan kekuatan korelasi sedang antara NLR dan CRP, sehingga dalam aspek klinis dapat dipertimbangkan pemeriksaan NLR saja atau CRP saja untuk skrining diagnosis dini infeksi neonatal karena akan lebih efektif dari segi waktu dan biaya (Kristiani S, 2017). Saat ini belum ada penelitian

tentang hubungan nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember. Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat Hubungan Nilai NLR dan CRP pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember?”

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum pada penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui nilai NLR pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.
- b. Mengetahui nilai CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat pada beberapa pihak antara lain:

- a. Bagi peneliti, dapat menambah wawasan dan pengetahuan tentang hubungan nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.
- b. Bagi Institusi, hasil dari penelitian ini dapat menjadi salah satu referensi ilmiah pada institusi dan sebagai tinjauan kepustakaan bagi institusi mengenai hubungan antara jumlah NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.
- c. Bagi pelayanan kesehatan, hasil dari penelitian ini dapat menjadi referensi dalam memberikan pelayanan, fasilitas, pencegahan dan tatalaksana yang tepat bagi penderita COVID-19.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID 19

2.1.1 Definisi

Coronavirus disease merupakan sebuah penyakit yang disebabkan oleh NCoV yang kemudian dinamai SARS-CoV-2. COVID-19 pertama kali diidentifikasi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China, pada 12 Desember 2019. Tidak hanya di China, virus ini telah menyerang hampir setiap negara di seluruh dunia dan menyebar dengan cepat ke 72 negara. Saat ini, COVID-19 telah menyebabkan >90.000 kasus terkonfirmasi dan lebih dari 2.946 kematian per 3 Maret 2020. Virus ini memiliki dampak yang besar, tidak hanya menimbulkan gangguan kesehatan dan tekanan psikologis, seperti kecemasan, ketakutan, depresi, stigmatisasi, iritabilitas, insomnia, dan PTSD (gangguan stres traumatis), tetapi juga berdampak pada sektor ekonomi, sosial, dan politik (Soesilo dan Berkademi, 2021). Karena parahnya wabah ini dan potensi penyebarannya dalam skala internasional, WHO telah menetapkan COVID-19 sebagai PHEIC (Kemenkes RI, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Sejak laporan kasus infeksi COVID-19 pertama yang berasal dari China, penyakit ini menyebar sangat cepat dengan jumlah kasus yang terus meningkat. Tercatat pada 11 Januari, kasus pertama dilaporkan di luar China yaitu di Thailand, dan dalam beberapa bulan penyakit ini menyebar ke semua benua kecuali Antartika. Pada bulan Mei tahun 2020, telah terjadi 2.170.265 kasus dan 135.163 kematian secara global (Li dkk., 2020). Saat ini Amerika Utara dan Eropa menduduki peringkat pertama dengan kasus kematian yang sudah melebihi China. Peringkat pertama di dunia dengan kasus COVID-19 paling tinggi adalah Amerika dengan penambahan kasus baru pada tanggal 30 maret 2020 sebanyak 19.332 kasus ke dua

adalah Spanyol dengan kasus baru sebanyak 6.549 kasus (Dhar Chowdhury dan Oommen, 2020).

Di Indonesia COVID-19 dilaporkan pertama kali pada tanggal 2 Maret 2020 dengan jumlah kasus positif yang terus meningkat secara signifikan. Hingga April 2020, kasus positif COVID-19 di Indonesia sebanyak 2.491 orang, sembuh 192 kasus (7,8%) dan meninggal 209 kasus (8,4%). Pada bulan Juli 2020 kasus terbanyak di Indonesia berada di provinsi DKI Jakarta dengan jumlah total kasus 8.033 (25,8%), dan Provinsi Jawa Timur dengan total kasus 5.948 (19,1%) (Dhama Kuldeep, 2020).

Sumber awal COVID-19 masih belum diketahui, penemuan kasus pertama sangat terkait dengan pasar makanan laut Huanan di kota Wuhan. Selain makanan laut, dilaporkan bahwa beberapa hewan liar termasuk marmut, burung, ular dan kelelawar banyak dijual di pasar makanan laut Huanan. Baru-baru ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelelawar mungkin merupakan inang alami yang potensial dari COVID-19 (Prasojo dkk., 2020).

COVID-19 dapat ditularkan antar manusia melalui droplet. Kontak erat juga menjadi sumber penularan COVID-19. Misalnya, COVID-19 dapat ditularkan melalui kontak langsung maupun kontak tidak langsung melalui selaput lendir pada mulut, mata ataupun hidung. Terdapat juga kemungkinan penularan melalui aerosol di lingkungan yang relatif tertutup dengan paparan aerosol konsentrasi tinggi secara terus menerus (Li dkk., 2020).

Masa inkubasi rata-rata COVID-19 diperkirakan 3–7 hari. Sebagian besar penelitian masih ada yang menunjukkan bahwa masa inkubasi virus adalah rata-rata 7,8 hari, dengan median 5,01 hari (Li dkk., 2020). Sejalan dengan penelitian tersebut menurut WHO masa inkubasi COVID-19, yaitu waktu antara terpaparnya virus (terinfeksi) sampai timbulnya gejala, rata-rata selama 5-6 hari, namun bisa sampai 14 hari. Selama periode ini, dikenal juga sebagai periode “pra-gejala”, beberapa orang yang telah terinfeksi dapat menularkan (Zaki dan Mohamed, 2020).

Semua populasi umumnya rentan terhadap infeksi COVID-19. Saat dilakukan penelitian menggunakan metode *Discourse Network Analysis*, dapat

disimpulkan kelompok-kelompok yang rentan terinfeksi COVID-19 yaitu kelompok lansia, penderita penyakit kronis, perokok dan pengguna vape, laki-laki dan orang dengan golongan darah A. Meskipun data tersebut menunjukkan beberapa kelompok yang rentan terhadap infeksi COVID-19 tidak menutup kemungkinan jika kelompok lain diluar kelompok yang rentan juga berpotensi terinfeksi COVID-19. Misal kelompok usia muda dengan kekebalan tubuh baik dibandingkan dengan kelompok yang rentan terinfeksi COVID-19 seperti kelompok lansia dengan penyakit kronis bukan berarti kelompok usia muda tidak dapat terinfeksi COVID-19 tapi bisa saja kelompok usia muda tersebut sudah terinfeksi COVID-19 namun tidak mengalami gejala infeksi COVID-19 seperti demam tinggi ($>38^{\circ}\text{C}$), sesak dan batuk (WHO, 2021).

2.1.3 Etiologi dan Patofisiologi

Coronavirus disease adalah sebuah penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan termasuk dalam subgenus yang sama halnya dengan SARS-CoV dan MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*). Seperti CoV lainnya, SARS-CoV-2 sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. Virus SARS-CoV-2 berbentuk bulat atau elips dengan diameter sekitar 60-140 nm. Terdapat empat protein struktural utama yang dikode oleh SARS-CoV-2 salah satunya adalah protein spike (S) yang mengikat reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) (Siagian, 2020).

Penularan infeksi paling sering terjadi dari orang ke orang melalui droplet, selain itu fekal-oral juga dapat menularkan COVID-19. Pada awal infeksi, SARS-CoV-2 menargetkan beberapa sel, seperti sel epitel hidung, bronkus dan pneumosit, melalui protein struktural virus (S) yang mengikat reseptor ACE2. *Transmembran Protease Serin2* yang ada di sel inang, mendorong penyerapan virus dengan membelah ACE2 dan mengaktifkan protein SARS-CoV-2 S, yang memediasi masuknya virus corona ke dalam sel inang. Reseptor ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan dalam target sel inang, khususnya sel epitel alveolus tipe II (Rauf dkk., 2020).

Produksi IFN-I atau IFN- α/β adalah kunci respon pertahanan kekebalan alami terhadap infeksi virus, dan IFN-I adalah molekul kunci yang berperan sebagai antivirus pada tahap awal infeksi virus. Keterlambatan pelepasan IFN pada tahap awal infeksi SARS-CoV dapat mengakibatkan menghambat respon antivirus tubuh. Sel meningkatkan produksi sitokin (TNF, IL-6, IL-1 β , dan *inducible nitric oxide synthase*), dan kemokin (CCL2, CCL7, dan CCL12) (Mosquera-Sulbaran dkk., 2021). Sekresi dari sitokin sendiri berhubungan dengan gejala dari infeksi COVID-19. Interleukin-6 adalah stimulator utama dalam memproduksi sebagian besar protein fase akut, dan berperan penting untuk respon demam yang merupakan gejala umum dari COVID-19. Selama inflamasi sistemik, IL-6 bersifat pirogenik dengan mengikat reseptor IL-6 pada sel endotel otak untuk menginduksi sintesis prostaglandin dan memperparah inflamasi (Ye dkk., 2020). Sedangkan interleukin IL-1 β merupakan mediator yang berperan dalam inflamasi paru, demam dan fibrosis (Gómez-rial dkk., 2020). Kemokin dapat bertindak sebagai *chemoattractants* yang akan mendorong sel inflamasi untuk bermigrasi dari ruang intravaskular melintasi endotelium dan epitel ke tempat yang mengalami inflamasi. Banyak fungsi kemokin termasuk kontrol proliferasi dan diferensiasi sel, regulasi angiogenesis, respon imun dan inflamasi, pertumbuhan tumor dan metastasis (Conti dkk., 2020).

Pada pasien COVID-19 terjadi limfositopenia, neutrofilia, dan trombositopenia di serum darah mereka. Neutrofilia terjadi karena peningkatan sitokin dan keadaan hiperinflamasi yang menyebabkan meningkatnya neutrofil. Neutrofil berfungsi meningkatkan infiltrasi sel inflamasi menuju jaringan paru-paru. Selain itu, peningkatan sitokin dapat menyebabkan apoptosis limfosit dan atrofi organ limfoid (misalnya limpa) yang berakibat pada menurunnya limfosit atau limfositopenia (Francesca dkk., 2020). Meningkatnya neutrofil dan penurunan limfosit dapat menyebabkan nilai NLR pada pasien COVID-19 meningkat. Sedangkan peningkatan kadar CRP berkaitan erat dengan badai sitokin. Berdasarkan sebuah penelitian badai sitokin dapat menginduksi produksi CRP. Setelah peristiwa inflamasi, sitokin seperti IL-1B, IL-6, dan IL-17 akan memberi

sinyal transkripsi gen yang mengkode CRP dalam sel hati, sehingga kadar CRP ditemukan lebih tinggi pada pasien COVID 19 (López-Collazo dkk., 2020).

Sistem tubuh dan organ yang terpengaruh saat terinfeksi COVID-19 yaitu:

- a. Sistem pernapasan adalah sistem utama yang terkena COVID-19. Gambaran klinis, termasuk sesak napas, peningkatan laju pernapasan, penurunan saturasi oksigen dan peningkatan CRP.
- b. Sistem kardiovaskular biasanya terlibat dalam infeksi COVID-19. Peradangan sistem vaskular menghasilkan beberapa perubahan yaitu : trombus mikroangiopati difus, radang pada otot jantung (miokarditis), dan aritmia jantung, gagal jantung, dan sindrom koroner akut. Komplikasi kardiovaskular ini dapat menyebabkan kematian.
- c. Manifestasi gastrointestinal yang dilaporkan dari infeksi COVID-19 yaitu: diare, mual, muntah, dan sakit perut. Selain itu, COVID-19 juga menyebabkan kerusakan hati, yang bermanifestasi sebagai peningkatan kadar serum aspartat aminotransferase dan alanin aminotransferase. Peningkatan ringan bilirubin serum dan glutamil transferase juga telah dilaporkan pada beberapa pasien dengan infeksi COVID-19. Dalam kebanyakan kasus, cedera hati bersifat sementara dan ringan.
- d. Ada bukti klinis bahwa COVID-19 memiliki pengaruh pada neuropatik. Beberapa gejala terkait neurologis telah dilaporkan, termasuk sakit kepala, pusing, kejang, penurunan tingkat kesadaran, ensefalopati nekrotikans hemoragik akut, agitasi dan kebingungan. (Violetis dkk., 2020).

2.1.4 Klasifikasi

Pasien COVID-19 dapat di kasifikasikan menjadi empat kategori sebagai berikut:

Kategori ringan memiliki kriteria sebagai berikut:

- a. Kebanyakan orang mengalami gejala seperti demam, batuk, kelelahan, anoreksia, sesak napas, mialgia, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, diare, mual dan muntah.

- b. Manifestasi neurologis seperti pusing, kelemahan, agitasi, kejang, atau temuan sugestif stroke seperti masalah dengan penglihatan atau bicara, kehilangan sensorik, atau masalah dengan keseimbangan dalam berdiri atau berjalan.
- c. Pasien dengan gejala yang di uraikan di atas tanpa adanya bukti temuan pneumonia atau hipoksia.

Kategori sedang mempunyai gejala pneumonia yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. Remaja atau dewasa dengan gejala klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ditemukan tanda-tanda pneumonia berat, termasuk SpO_2 90% *on room air*.
- b. Anak dengan gejala klinis pneumonia tidak berat (batuk atau kesulitan bernapas ditambah dengan napas cepat dan/atau tarikan dada ke dalam) dan tidak ditemukan tanda-tanda pneumonia berat. Terjadi peningkatan RR pada anak dengan usia < 2 bulan 60 kali/menit, usia 2–11 bulan 50 kali/menit dan usia 1-5 tahun 40 kali/menit.
- c. Diagnosis pneumonia melalui gejala klinis, dan pencitraan thorax (radiografi, CT scan, ultrasonografi).

Kategori sedang mempunyai gejala pneumonia berat yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. Remaja atau dewasa dengan gejala klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah salah satu dari berikut ini: frekuensi napas > 30 kali/menit, gangguan pernapasan berat, atau SpO_2 < 90% *on room air*.
- b. Anak dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas) ditambah paling sedikit satu dari gejala berikut ini:
 - 1) Sianosis sentral atau SpO_2 < 90%, distres pernapasan yang parah (misalnya napas cepat, mendengus, tarikan dada yang sangat parah), tanda bahaya umum seperti ketidakmampuan untuk menyusui atau minum, lesu, dan kejang-kejang.
 - 2) Terjadi peningkatan RR pada anak dengan usia < 2 bulan 60 kali/menit, usia 2–11 bulan 50 kali/menit dan usia 1-5 tahun 40 kali/menit.

- c. Diagnosis pneumonia melalui gejala klinis, dan pencitraan thorax (radiografi, CT scan, ultrasonografi).

Kategori kritis dapat di klasifikasikan menjadi beberapa kelompok yaitu:

- a. *Acute respiratory distress syndrome* atau ARDS
- 1) Onset: dalam 1 minggu timbulnya gejala klinis pneumonia
 - 2) Pencitraan dada (radiografi, CT scan, atau ultrasonografi paru) terdapat kekeruhan bilateral, kelebihan volume, kolaps paru, dan nodul.
 - 3) Gangguan oksigenasi pada orang dewasa :
 - ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau CPAP $5 \text{ cmH}_2\text{O}$).
 - ARDS Sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP $5 \text{ cmH}_2\text{O}$).
 - ARDS parah: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP $5 \text{ cmH}_2\text{O}$).
- b. Sepsis
- Pada dewasa terjadi disfungsi organ akut. Tanda-tanda disfungsi organ yaitu: perubahan status mental (delirium), sulit atau cepat bernapas, saturasi oksigen rendah, output urin berkurang, nadi lemah, denyut jantung cepat, ekstremitas dingin atau tekanan darah rendah, bintik-bintik di kulit, hasil lab menunjukkan trombositopenia, koagulopati, asidosis, laktat tinggi, atau hiperbilirubinemia.
- c. Septic shock
- Pada dewasa terjadi hipotensi persisten meskipun telah dilakukan resusitasi cairan, membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$ dan kadar laktat serum $> 2 \text{ mmol/L}$.
- d. Trombosis akut
- Terjadi *Acute venous thromboembolism* sindrom koroner akut, dan stroke akut (Alimohamadi dkk., 2020).

2.1.5 Gejala Klinis

Coronavirus disease dapat mempengaruhi saluran pernapasan bagian bawah pada manusia dan dapat menyebabkan penyakit mulai dari flu sederhana

hingga infeksi berat dengan tingkat kematian hingga 50%. Penyebaran COVID-19 di masyarakat lebih mudah daripada MERS dan SARS karena gambaran klinisnya yang tidak terlalu parah. Meskipun penyakit ini ringan pada kebanyakan orang, pada beberapa pasien terutama mereka yang memiliki penyakit lain yang mendasarinya, dapat mengalami kegagalan pernapasan, aritmia, syok, gagal ginjal, kerusakan kardiovaskular, atau gagal hati (WHO, 2021).

Gelaja COVID-19 bervariasi antar individu. Kebanyakan orang mengalami demam (83-99%), batuk (59-82%), kelelahan (44-70%), anoreksia (40-84%), sesak napas (31-40%), dan mialgia (11-35). %. Gejala non-spesifik lainnya, seperti sakit tenggorokan, sakit kepala, hidung tersumbat, diare, mual dan muntah, juga dapat terjadi. Hilangnya penciuman (anosmia) dan hilangnya rasa (ageusia) sebelum timbulnya gejala pada pernapasan juga telah dilaporkan. Selain itu gejala neurologis juga dapat terjadi seperti pusing, agitasi, kelemahan, kejang dan gangguan terkait dengan bicara atau penglihatan, kehilangan sensorik, atau masalah dengan keseimbangan dalam berdiri atau berjalan (Alimohamadi dkk., 2020).

Umur pasien juga mempengaruhi gejala yang di timbulkan dari infeksi COVID-19. Dalam sebuah penelitian mengenai gejala dari COVID-19, demam lebih sering terjadi pada orang muda. Batuk lebih sering terlihat pada pasien lanjut usia begitu juga kelemahan dan kelelahan lebih sering terjadi pada kelompok yang lebih tua (WHO, 2020).

2.1.6 Diagnosis

Definisi kasus COVID-19 menurut keputusan menteri kesehatan republik Indonesia dapat di bagi menjadi delapan kelompok, yaitu:

a. Kasus Suspek

Kasus suspek dapat ditegakkan jika seseorang memiliki satu dari kriteria berikut:

- 1) Orang yang memiliki ISPA (infeksi saluran napas atas) dan dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala klinis bepergian ke daerah yang melaporkan transmisi lokal.

- 2) Orang yang memiliki gejala/tanda ISPA dan dalam 14 hari terakhir memiliki kontak dengan orang yang dinyatakan positif/ *probable* COVID-19.
- 3) Orang yang memiliki ISPA berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab maupun gambaran klinis yang pasti.

b. Kasus *Probable*

Kasus *probable* dapat ditegaskan jika seseorang memiliki ISPA/ARDS/meninggal dan mempunyai gambaran klinis yang menyakinkan terinfeksi COVID-19 namun tidak mempunyai pemeriksaan laboratorium RT-PCR.

c. Kasus Terkonfirmasi

Kasus konfirmasi dapat ditegaskan jika seseorang dinyatakan positif terinfeksi COVID-19 yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR.

d. Kontak Erat

Kontak erat adalah seseorang yang memiliki riwayat berkontak dengan kasus *probable* atau kasus terkonfirmasi, adapun riwayat kontak yang dimaksud yaitu:

- 1) Bertatap muka atau berdekatan dengan kasus *probable* atau kasus terkonfirmasi dengan radius satu meter dan dalam jangka waktu minimal 15 menit.
- 2) Bersentuhan fisik secara langsung dengan kasus *probable* atau kasus terkonfirmasi.
- 3) Seseorang yang memberi perawatan secara langsung tanpa menggunakan APD (Alat Pelindung Diri).
- 4) Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak erat menurut oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat.

e. Pelaku perjalanan

Seseorang yang melakukan perjalanan ke luar negeri maupun dalam negeri dalam kurun waktu 14 hari.

f. *Discarded*

Discarded dapat ditegakkan jika seseorang memiliki satu dari kriteria berikut:

- 1) Orang yang berstatus suspek dengan hasil RT-PCR negatif sebanyak dua kali selama dua hari berturut-turut dengan selang waktu lebih dari 24 jam.
- 2) Orang dengan status kontak erat yang sudah menyelesaikan isolasi selama 14 hari.

g. Selesai isolasi

Selesai isolasi dapat ditegakkan jika seseorang memiliki satu dari kriteria berikut:

- 1) Orang dengan kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik) yang tidak melakukan *follow up* pemeriksaan RT-PCR ditambah dengan isolasi selama 10 hari sejak pemeriksaan RT-PCR pertama.
- 2) Orang dengan kasus *probable*/konfirmasi dengan gejala (simtomatik) yang tidak melakukan *follow up* pemeriksaan RT-PCR yang dihitung sejak 10 hari tanggal onset ditambah dengan minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala COVID-19.
- 3) Orang dengan kasus *probable*/konfirmasi dengan gejala (simtomatik) yang melakukan *follow up* pemeriksaan RT-PCR sekali dan dinyatakan negatif ditambah dengan minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala COVID-19.

h. Kematian

Orang dengan kasus *probable*/konfirmasi COVID-19 yang meninggal (KEMENKES, 2020)

COVID-19 Antibody Detecting Rapid Diagnostic Tests adalah alat yang saat ini digunakan untuk *screening* SARS-CoV-2. Cara kerja dari COVID-19 Ab RDTs ini dengan mendeteksi adanya IgG dan IgM pada serum darah pasien (Utku, 2020). Kadar IgM pada pasien SARS-CoV-2 mulai terdeteksi pada hari ke 7 setelah paparan dan akan terus meningkat sampai hari ke 14 pasca paparan lalu akan terus menurun. Sedangkan, IgG mulai terdeteksi pada hari ke 14 pasca paparan dan memuncak pada hari ke 24 pasca paparan (Vanroye dkk., 2021).

Diagnosis COVID-19 khususnya di Indonesia dilakukan dengan rapid test dan menggunakan RT-PCR (Sun dkk., 2020). Pemeriksaan RT-PCR merupakan diagnostik yang menggunakan spesimen nasal swab, *tracheal aspirate* atau BAL (*bronchoalveolar lavage*). Pengambilan spesimen di saluran napas atas dapat digunakan untuk infeksi pada tahap awal terutama pada kasus asimtomatik. Sedangkan pengambilan spesimen pada saluran napas bawah dilakukan pada tahap-tahap lanjut infeksi COVID-19 (Sutaryono dkk., 2020). Spesimen saluran napas bawah meliputi sputum dan aspirat endotrakeal atau lavage bronkoalveolar (WHO, 2021).

C-reactive protein merupakan protein fase akut yang berfungsi sebagai penanda awal inflamasi atau infeksi (Pascarella dkk., 2020). Saat ini CRP dapat menjadi diagnosis dini pneumonia dan kenaikan kadar CRP yang tinggi dapat dikaitkan dengan pneumonia berat. Selain itu, kadar CRP juga berkorelasi positif dengan lesi paru. Pada pasien parah kadar CRP lebih tinggi dibandingkan pasien tidak parah, yang menunjukkan bahwa tingkat CRP dapat menjadi biomarker keparahan dan perkembangan penyakit pada pasien COVID-19. Beberapa komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang parah, seperti syok, ARDS, cedera ginjal akut, dan cedera jantung akut, juga berkorelasi positif dengan kadar CRP yang lebih tinggi (Ahnach dkk., 2020).

Sitokin pro-inflamasi telah terbukti meningkat dalam serum pasien dengan inflamasi paru. Jumlah sel darah putih (WBC), neutrofil, limfosit, NLR, dan PLR (*Trombosit Lymphocyte Ratio*) merupakan penanda inflamasi sistemik. Penanda ini adalah biomarker yang berguna untuk prognosis dan tindak lanjut pasien dengan pneumonia virus. Nilai NLR adalah indikator yang sangat berguna, cepat, murah, dan signifikan pada penderita pneumonia bakteri dan infeksi virus (Sadeghi-Haddad-Zavareh dkk., 2021).

a. Pemeriksaan Laboratorium

Hasil laboratorium yang paling umum dilaporkan adalah, neutrofilia, trombositopenia, limfositopenia, peningkatan kadar alanin aminotransferase dan aspartat aminotransferase. Selain itu terdapat peningkatan indeks inflamasi, seperti penurunan PCT (prokalsitonin) dan peningkatan kadar CRP

yang berhubungan dengan keparahan klinis. Penelitian menunjukkan korelasi antara CRP dan risiko kematian. Selain itu, terdapat peningkatan troponin (7%) yang dilaporkan pada pasien yang terinfeksi COVID-19 (Rauf dkk., 2020).

b. Pemeriksaan Radiologis

Hasil dari CT scan yang khas pada individu dengan infeksi COVID-19 adalah gambaran *ground-glass opacities* dan konsolidasi. Gambaran GGO biasanya lebih terlihat di lobus bagian tengah-bawah dan area paru-paru bagian posterior. Prevalensi gambaran GGO bervariasi antara 46% dan 100%, GGO biasanya terlihat pada fase awal penyakit atau infeksi paru ringan. Seiring dengan meningkatnya stadium dan keparahan penyakit, biasanya konsolidasi mulai muncul di dalam area GGO. Area konsolidasi perifer, segmental, atau sub-segmental dengan distribusi multi-lobar biasanya terlihat pada kasus dengan pneumonia COVID-19, terutama pada pasien yang lebih tua dan pasien dengan penyakit parah atau kritis (Pascarella dkk., 2020).

2.1.7 Komplikasi

Usia dan jenis kelamin telah terbukti mempengaruhi tingkat keparahan komplikasi COVID-19. Banyak penelitian menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang pada orang yang terinfeksi karena dapat menyebabkan cedera pada jantung, ginjal, otak, dan bahkan pembuluh darah (Ufuk dan Savaş, 2020).

Terdapat komplikasi yang sering terjadi pada pasien yang terinfeksi COVID-19 yaitu:

- a. Koagulopati.
- b. Edema laring dan laringitis.
- c. Pneumonia nekrotikans.
- d. Komplikasi kardiovaskular, seperti perikarditis akut, disfungsi ventrikel kiri, cedera miokard akut, aritmia, dan gagal jantung.
- e. Gagal napas akut.
- f. Sepsis, syok septik, dan kegagalan organ multipel.

- g. Emboli paru masif dengan komplikasi gagal jantung akut sisi kanan (Mousavi-Nasab dkk., 2020).

2.1.8 Tatalaksana

Dikutip dari WHO tatalaksana dari COVID-19 dapat di bagi menjadi beberapa kelompok, yaitu:

- a. Penatalaksanaan Umum Pasien Non Rawat Inap Dengan COVID-19 Akut

Penatalaksanaan pasien COVID-19 akut yang tidak dirawat di rumah sakit harus mencakup pemberian perawatan suportif, mengambil langkah-langkah untuk mengurangi risiko penularan SARS-CoV-2 (termasuk mengisolasi pasien), dan menasihati pasien tentang kapan harus menghubungi penyedia layanan kesehatan dan mencari pertolongan. Manajemen pengobatan harus didasarkan pada tanda-tanda vital pasien, temuan pemeriksaan fisik, faktor risiko untuk berkembang menjadi penyakit yang lebih parah, dan ketersediaan sumber daya perawatan kesehatan.

- b. Manajemen Terapi Orang Dewasa Non-Rumah Sakit Dengan COVID-19

Guideline terapi pada orang dewasa non-rumah sakit dengan COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 2.1

PATIENT DISPOSITION	PANEL'S RECOMMENDATIONS
<p>Not Requiring Hospitalization or Supplemental Oxygen, As Determined by a Health Care Provider in ED or an In-Person or Telehealth Visit</p>	<p>Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody products are recommended for outpatients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of disease progression, as defined by the EUA criteria (treatments are listed in alphabetical order):^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Casirivimab plus imdevimab; or • Sotrovimab <p>At this time, the Panel recommends against the use of bamlanivimab plus etesevimab in these patients due to an increase in the proportion of potentially resistant variants (AIII).^a See text for details.</p> <p>The Panel recommends against the use of dexamethasone or other systemic glucocorticoids in the absence of another indication (AIII).^b</p>
<p>Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen</p>	<p>The Panel recommends against continuing the use of remdesivir (AIIa), dexamethasone (AIIa), or baricitinib (AIIa) after hospital discharge.</p>
<p>Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen</p> <p><i>For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen:^c</i></p>	<p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the continued use of remdesivir, dexamethasone, and/or baricitinib. Review the text below when considering the use of any of these agents after hospital discharge.</p>
<p>Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen</p> <p><i>When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured^d</i></p>	<p>The Panel recommends using dexamethasone 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events (BIII).</p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of remdesivir. When considering the use of remdesivir, review the text below for further discussion.</p> <p>The Panel recommends against the use of baricitinib in this setting, except in a clinical trial (AIII).</p>
<p>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion</p>	

Gambar 2.1 *Guideline* manajemen terapi orang dewasa non-rumah sakit dengan COVID-19 (Sumber: WHO, 2021)

Pengobatan simtomatik termasuk penggunaan antipiretik, analgesik, atau antitusif yang dijual bebas untuk demam, sakit kepala, mialgia, dan batuk. Pasien dengan dispnea dapat istirahat dalam posisi tengkurap daripada posisi terlentang. Semua pasien harus disarankan untuk minum cairan secara teratur untuk menghindari dehidrasi. Alasan penggunaan agen apesifik yang terdapat dalam gambar yaitu:

1) Antibodi Monoklonal Anti-SARS-CoV-2

Dua kombinasi produk antibodi monoklonal anti-SARS-CoV-2 (bamlanivimab plus etesevimab dan casirivimab plus imdevimab) dan antibodi monoklonal tunggal (sotrovimab) telah terbukti mengurangi

risiko rawat inap dan kematian pada pasien rawat jalan dengan penyakit ringan hingga sedang. Gejala COVID-19 dan faktor risiko tertentu untuk perkembangan penyakit.

2) Deksametason

Penggunaan deksametason atau glukokortikoid sistemik lainnya direkomendasikan untuk mengobati pasien rawat jalan dengan infeksi COVID-19 ringan hingga sedang yang tidak memerlukan rawat inap atau oksigen tambahan. Dalam pemulihan, deksametason terbukti mengurangi kematian pada pasien rawat inap dengan COVID-19 yang membutuhkan oksigen tambahan.

3) Remdesivir

Remdesivir saat ini adalah satu-satunya obat yang telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan COVID-19 dan direkomendasikan untuk digunakan pada pasien rawat inap yang membutuhkan oksigen tambahan. Tidak ada bukti yang cukup untuk merekomendasikan atau menentang penggunaan remdesivir secara terus menerus setelah keluar dari rumah sakit pada pasien yang membutuhkan oksigen tambahan. Karena remdesivir hanya dapat diberikan melalui infus intravena. Jika remdesivir diberikan, remdesivir hanya boleh diberikan di tempat perawatan kesehatan.

4) Baricitinib

World Health Organization merekomendasikan untuk tidak melanjutkan pemberian baricitinib pada pasien rawat inap dengan COVID-19 yang cukup stabil dan tidak memerlukan oksigen tambahan. Tidak ada bukti yang cukup untuk merekomendasikan pemberian baricitinib atau menentang penggunaan baricitinib secara terus menerus setelah keluar dari rumah sakit pada pasien yang telah dipulangkan dari rawat inap tetapi masih membutuhkan oksigen tambahan.

c. Manajemen Terapi Orang Dewasa yang Dirawat di Rumah Sakit dengan COVID-19

Guideline terapi pada orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 2.2

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen	The Panel recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other corticosteroids (AIII) . ^a There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients who are at high risk of disease progression, the use of remdesivir may be appropriate.
Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen	Use one of the following options: <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir^{b,c} (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa) • Dexamethasone^d plus remdesivir^{b,c} (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (BIII) • Dexamethasone^d (when combination therapy with remdesivir cannot be used or is not available) (BI)
Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation	Use one of the following options: <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone^d (AI) • Dexamethasone^d plus remdesivir^{b,c} (BIII) For patients who were recently hospitalized ^d with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation: <ul style="list-style-type: none"> • Add either baricitinib^{l,a} (BIIa) or tocilizumab^{l,h} (BIIa) to one of the two options above
Hospitalized and Requires IMV or ECMO	For most patients: <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone^{d,i} (AI) For patients who are within 24 hours of admission to the ICU: <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone^{d,i} plus tocilizumab^{l,h} (BIIa)
Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion	

Gambar 2.2 *Guideline* manajemen terapi orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 (Sumber: WHO, 2021)

1) Pasien yang Tidak Membutuhkan Oksigen Tambahan

Pedoman Perawatan dari WHO untuk COVID-19 merekomendasikan untuk tidak menggunakan deksametason atau kortikosteroid lain untuk pengobatan COVID-19 kecuali pasien yang memiliki indikasi lain untuk terapi kortikosteroid. Tidak ada bukti yang cukup untuk merekomendasikan untuk atau menentang penggunaan remdesivir secara rutin pada pasien ini.

- 2) Pasien yang membutuhkan oksigen tambahan tetapi tidak membutuhkan oksigen melalui alat dengan aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanik invasif, atau oksigenasi membran ekstrakorporeal

Merekomendasikan salah satu opsi berikut ini:

- a) Remdesivir (misalnya, untuk pasien yang membutuhkan oksigen tambahan minimal);
 - b) Deksametason plus remdesivir (misalnya, untuk pasien yang membutuhkan peningkatan jumlah oksigen); atau
 - c) Deksametason (bila terapi kombinasi dengan remdesivir tidak dapat digunakan atau tidak tersedia).
- 3) Pasien yang membutuhkan oksigen tambahan melalui alat dengan aliran tinggi atau ventilasi noninvasif tetapi bukan ventilasi mekanik invasif atau oksigenasi membran ekstrakorporeal.

Merekomendasikan salah satu opsi berikut untuk pasien ini:

- a) Deksametason saja ; atau
 - b) Deksametason plus remdesivir.
- 4) Pasien yang memerlukan ventilasi mekanik invasif atau oksigenasi membran ekstrakorporeal.
 - a) Merekomendasikan penggunaan deksametason pada pasien rawat inap yang memerlukan ventilasi mekanis invasif atau ECMO.
 - b) Merekomendasikan penggunaan deksametason plus tocilizumab untuk pasien yang berada di ICU dalam kurun waktu 24 jam (WHO , 2021).

2.2 Neutrophyl lymphocyte ratio

2.2.1 Differential Count

Leukosit dapat dievaluasi melalui beberapa teknik salah satunya dengan teknik *differential count*. *White blood cell* diklasifikasikan menjadi granulosit, limfosit, dan monosit. Infeksi SARS-CoV-2 mengubah berbagai parameter darah termasuk leukosit, yang dapat menunjukkan tingkat keparahan penyakit dan dengan demikian membantu dalam manajemen klinis yang lebih baik. Hasil dari

differential count pasien COVID-19 yaitu terjadi peningkatan yang signifikan pada leukosit, dan neutrofil tetapi terjadi penurunan yang signifikan pada limfosit dan eosinofil (Ahnach dkk., 2020).

2.2.2 *Neutrophyl lymphocyte ratio*

Neutrophyl lymphocyte ratio adalah penanda yang banyak digunakan dan ditentukan oleh jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit. Indeks NLR dapat menjadi indikator prognosis pada pasien dengan pneumonia dan tumor. Hasil NLR yang tinggi berasal dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit karena respon inflamasi yang dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit (Raharjo dkk., 2021). Kadar normal NLR juga dipengaruhi oleh jenis kelamin dan umur pada wanita dengan umur <50 tahun mempunyai kadar NLR lebih tinggi daripada pria namun pada wanita >50 tahun kadar NLR lebih rendah daripada pria (Mousavi-Nasab dkk., 2020).

Peningkatan jumlah neutrofil dapat menunjukkan respon inflamasi akut atau kronis. Fungsi neutrofil ini didukung oleh kemampuan limfosit sebagai imun adaptif untuk menghilangkan patogen tertentu, dan sel yang terinfeksi. Hal ini mendasari penggunaan NLR sebagai penanda inflamasi. Peradangan kronis dapat merangsang pelepasan sel-sel supresor yang diturunkan dari myeloid granulositik immunoregulator dari sumsum tulang yang dapat meningkatkan hingga 10% dari WBC perifer dan menekan jumlah dan fungsi limfosit (Ghrahani, dkk., 2019) (Song dkk., 2021). Pemeriksaan NLR lebih sensitif daripada hanya sekedar neutrofil atau limfosit saja. Pada kasus pneumonia karena virus NLR merupakan biomarker hematologi yang sensitif dibandingkan PLR, karena PLR lebih berkorelasi dengan kematian dan keparahan penyakit pada pneumonia karena bakteri (Chan dan Rout, 2020). Dari segi prognosis NLR merupakan penanda yang lebih kuat dan praktis untuk memprediksi prognosis pada pasien COVID-19 terutama pasien dengan komorbid diabetes tipe 2 dibandingkan dengan penanda biomarker hematologi lainnya seperti LMR dan pemeriksaan NLR termasuk pemeriksaan yang sederhana dan cepat (Yang dkk., 2020).

2.2.3 *Neutrophil Lymphocyte Ratio* pada COVID-19

Neutrophil lymphocyte ratio dapat menjadi salah satu biomarker dari adanya respon inflamasi sistemis yang secara luas dapat digunakan sebagai penentu prognosis dari penderita pneumonia yang di sebabkan karena virus. Peningkatan NLR dapat menandakan proses inflamasi yang meningkat dan dapat dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Peningkatan usia dan NLR dapat digunakan pertimbangan sebagai biomarker dalam mengindikasikan *outcome* yang buruk. Salah satu faktor paling menonjol yang terkait dengan tingkat keparahan dari penyakit MERS-CoV adalah perubahan hematologi. Leukositosis yang ditandai dengan peningkatan neutrofil dan monosit dapat terjadi pada beberapa pasien MERS-CoV, dan semua pasien yang meninggal menunjukkan penurunan jumlah limfosit yang signifikan (Lee dkk., 2016).

Penilaian NLR dapat membantu mengidentifikasi individu berisiko tinggi pada COVID-19. Pada penelitian ini mengatakan menggabungkan dua parameter hematologi sebagai NLR dapat menggambarkan prognostik pasien COVID-19 yang lebih akurat. Pasien dengan nilai NLR tinggi (≥ 4) memiliki prognosis yang buruk jika dibandingkan dengan pasien dengan nilai NLR (Aryani dan Pramatik, 2021). Menurut beberapa penelitian menyimpulkan nilai *cut off* dari NLR pada pasien COVID-19 adalah 3,13. Nilai NLR pada pasien COVID-19 dapat di kategorikan menurut derajat klinis sebagai berikut:

Tabel 2.1 Kategori NLR menurut derajat klinis

Nilai NLR	Derajat klinis
<3	Ringan
3-5	Sedang
>5	Berat

(Sumber: Maguire dkk., 2021)

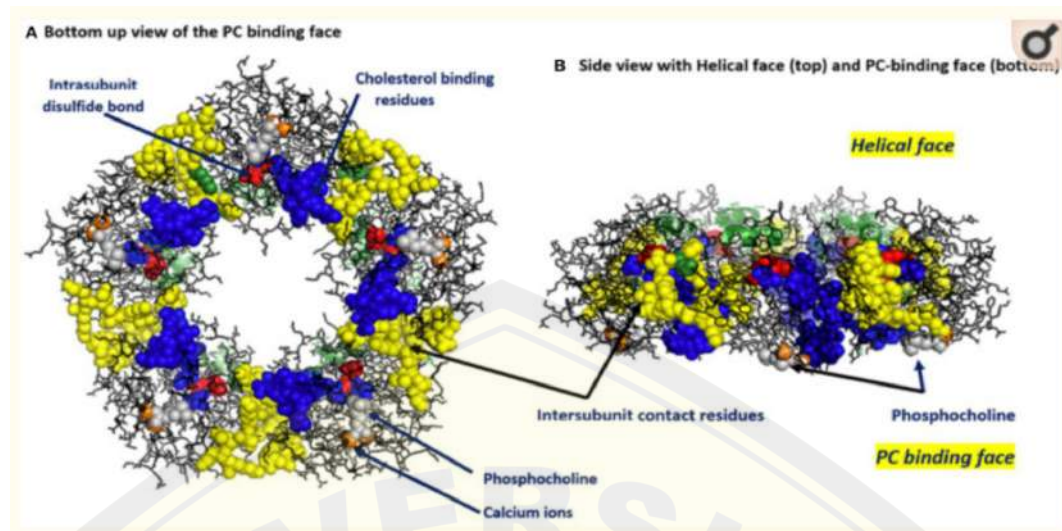
Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang aktif dan bermigrasi dari sistem vena ke jaringan yang rusak pada kondisi inflamasi. Neutrofil melepaskan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menginduksi kerusakan DNA sel dan dapat menyebabkan virus keluar dari sel. Dengan demikian, ADCC (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell*) dapat membunuh

virus secara langsung, merangsang imunitas spesifik sel dan humoral. Respon imun manusia yang dipicu oleh infeksi virus bergantung pada limfosit, sedangkan peradangan sistemis secara signifikan menekan imunitas seluler, yang secara signifikan menurunkan limfosit T CD4⁺ dan meningkatkan limfosit T supresor CD8⁺. Dengan demikian, peradangan yang dipicu virus dapat meningkatkan NLR (Yang dkk., 2020).

2.3 C-Reactive Protein

2.3.1 Definisi

C-reactive protein dikenal sebagai reaktan fase akut yang ditemukan dalam darah, terutama diproduksi di hati sebagai respons terhadap kerusakan jaringan yang menimbulkan respons inflamasi. *C-reactive protein* disintesis di hati sebagai respons terhadap interleukin IL-6, IL-1, dan TNF yang dilepaskan dari jaringan yang meradang. Pengukuran CRP sangat mudah dan murah diukur dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya, yang membuat CRP dapat menjadi penanda prognostik ataupun diagnostik untuk inflamasi. *High sensitivity C-Reactive Protein* dapat mendeteksi konsentrasi CRP serum dalam kisaran 0 hingga 2 mg/L. Individu normal tanpa penyakit menunjukkan kadar CRP ≤ 1 mg/L. Saat ini tes CRP telah digunakan untuk mendeteksi dan memantau peradangan dalam beberapa kondisi seperti rheumatoid. *C-reactive protein* termasuk protein yang sangat larut yang terdiri dari lima subunit globular non-glikosilasi diatur dalam simetri siklik (Chung dkk., 2014) (Gambar 2.3).



Gambar 2.3 Struktur CRP (Rajab dkk., 2020)

2.3.2 *C-reactive protein* pada Inflamasi

C-reactive protein adalah protein homopentamerik yang muncul pada saat orang mengalami inflamasi. Nilai CRP menunjukkan peningkatan selama kondisi inflamasi seperti rheumatoid arthritis, beberapa penyakit kardiovaskular, dan infeksi. Sebagai protein fase akut, konsentrasi CRP akan meningkat setidaknya sekitar 25% selama gangguan inflamasi. Konsentrasi tertinggi CRP ditemukan dalam serum, pada beberapa infeksi bakteri meningkat hingga 1.000 kali lipat. Namun, ketika rangsangan telah berakhir, nilai CRP akan menurun secara eksponensial selama 18-20 jam, mendekati waktu paruh CRP. Kadar CRP meningkat dari sekitar 1 $\mu\text{g/mL}$ menjadi lebih dari 500 $\mu\text{g/mL}$ dalam kurun waktu 6-72 jam dari kerusakan jaringan yang parah seperti trauma dan kanker progresif. IL-6 dilaporkan menjadi penginduksi utama ekspresi gen CRP. Namun meskipun IL-6 diperlukan untuk induksi gen CRP, IL-6 saja tidak cukup untuk meningkatkan CRP. Ada banyak faktor yang dapat mengubah kadar CRP dasar termasuk usia, jenis kelamin, status merokok, berat badan, kadar lipid, dan tekanan darah. Rata-rata CRP dalam serum pada orang Kaukasia yang sehat adalah sekitar 0,8 mg/L, tetapi garis dasar ini dapat sangat bervariasi pada individu karena faktor lain, termasuk polimorfisme pada gen CRP (Rajab dkk., 2020).

2.3.3 *C-reactive protein* pada COVID-19

Beberapa penelitian memprediksi keparahan COVID-19 menggunakan berbagai faktor seperti usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, jumlah neutrofil yang tinggi, limfopenia, tingkat CRP yang tinggi, dan tingkat dehidrogenase laktat yang tinggi. Banyak biomarker peradangan dan infeksi diidentifikasi sebagai faktor keparahan penyakit. *C-reactive protein* merupakan protein fase akut yang berfungsi sebagai penanda awal inflamasi atau infeksi. Umumnya, kadarnya jauh lebih tinggi pada infeksi bakteri. Protein disintesis di hati dan biasanya ditemukan pada konsentrasi ≤ 1 mg/L dalam darah. Selama keadaan penyakit infeksi atau inflamasi, kadar CRP dapat memodulasi aktivitas sel fagosit. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat CRP adalah indikator sensitif dan awal untuk keparahan COVID-19. Selain itu, kadar CRP berkorelasi positif dengan lesi paru pada pemeriksaan radiologi. Kadar CRP pada pasien COVID-19 rata-rata meningkat sekitar 20 hingga 50 mg/L. Dalam praktik umum pemeriksaan CRP dapat memprediksi tingkat keparahan penyakit dan dapat menjadi strategi untuk penanganan pasien yang terinfeksi COVID-19 (Ali, 2020)

2.4 Hubungan NLR dan CRP

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 terjadi peningkatan dari NLR. Neutrofil sangat diperlukan untuk pertahanan terhadap mikroba, dan neutrofil merangsang banyak sitokin pro dan anti-inflamasi (termasuk TNF α , IL-1 β , IL-1 α , IL-6), kemokin (termasuk CXCL1, CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4) (Tamassia dkk., 2018). Pada pasien COVID-19 terjadi limfopenia yang akan menyebabkan jumlah sel Treg (sebagai modulator utama respons imun) juga berkurang, memperkuat respons inflamasi, eliminasi virus menjadi terhambat, pengalihan respons imun adaptif ke arah bawaan respon inflamasi, dan memperparah badai sitokin.

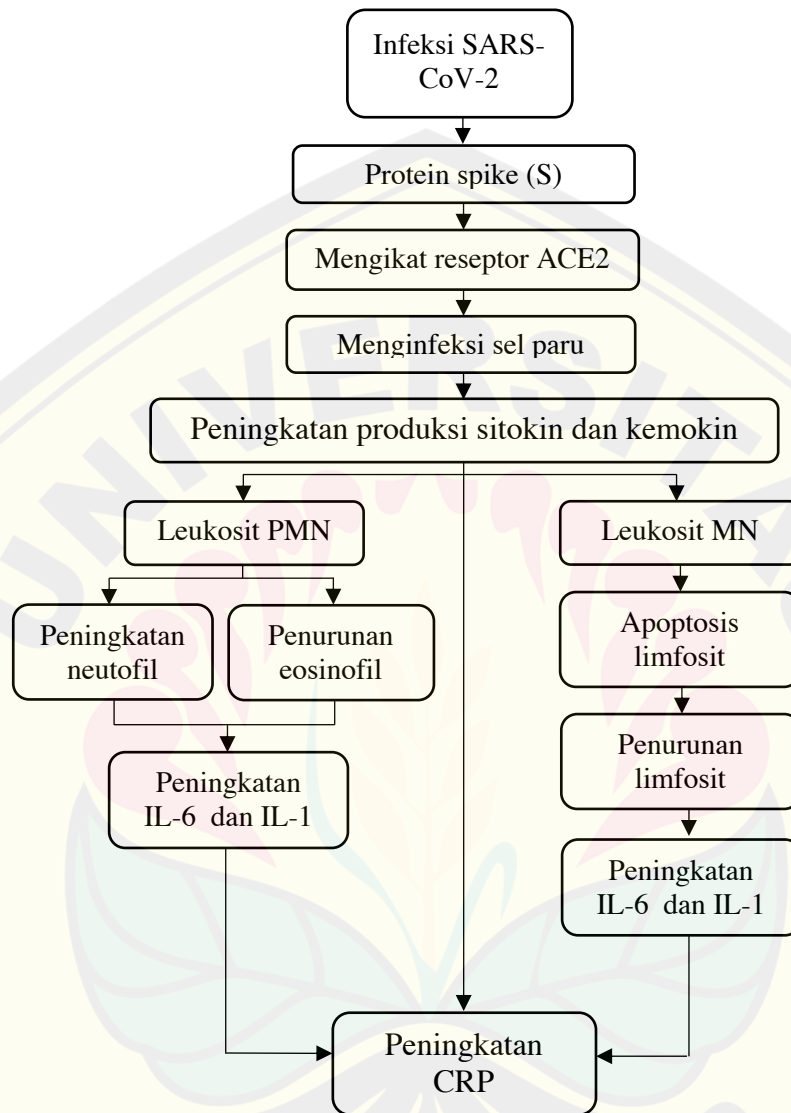
Badai sitokin dapat menginduksi peningkatan dari CRP. Stimulus utama yang menginduksi sintesis CRP adalah interleukin IL-6 dan IL-1. Interleukin-6 disintesis pada tahap awal peradangan dan menginduksi sejumlah protein fase akut termasuk CRP. Interleukin-6 akan menstimulasi sel hepatoma untuk menghasilkan

CRP dan akan dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik. Kadar CRP mencerminkan kadar sirkulasi IL-6 dan berkorelasi dengan inflamasi dan penanda lain dari respon fase akut (Senra dkk., 2018). Jalur pensinyalan yang mengarah ke ekspresi gen CRP yang diinduksi IL-6 di hepatosit membutuhkan pengikatan IL-6 ke reseptor. Dalam sel hepatoma Hep3B, terjadi pengikatan IL-6 ke reseptor permukaan IL-6R α , selanjutnya IL-6R α menginduksi pembentukan kompleks dengan molekul transduksi sinyal gp130. Kompleks IL-6R α /gp130 selanjutnya menginduksi aktivasi dan fosforilasi JAK kinase, yang akan mengaktifkan faktor transkripsi C/EBP β dan STAT3, dan dengan demikian menginduksi ekspresi gen CRP. Sedangkan IL-1 akan meningkatkan efek dari IL-6 (Voleti dan Agrawal, 2005) (Arnaud dkk., 2005). CRP diproduksi sebagai protein homopentamerik, yang disebut sebagai pCRP (CRP asli), yang secara ireversibel dapat berdisosiasi di tempat inflamasi dan infeksi menjadi lima monomer terpisah, yang disebut mCRP (monomer CRP). Dalam hal produksi sitokin pro-inflamasi, mCRP meningkatkan produksi interleukin-8 dan monosit chemoattractant protein-1 (Tamassia dkk., 2018).

2.5 Hipotesis

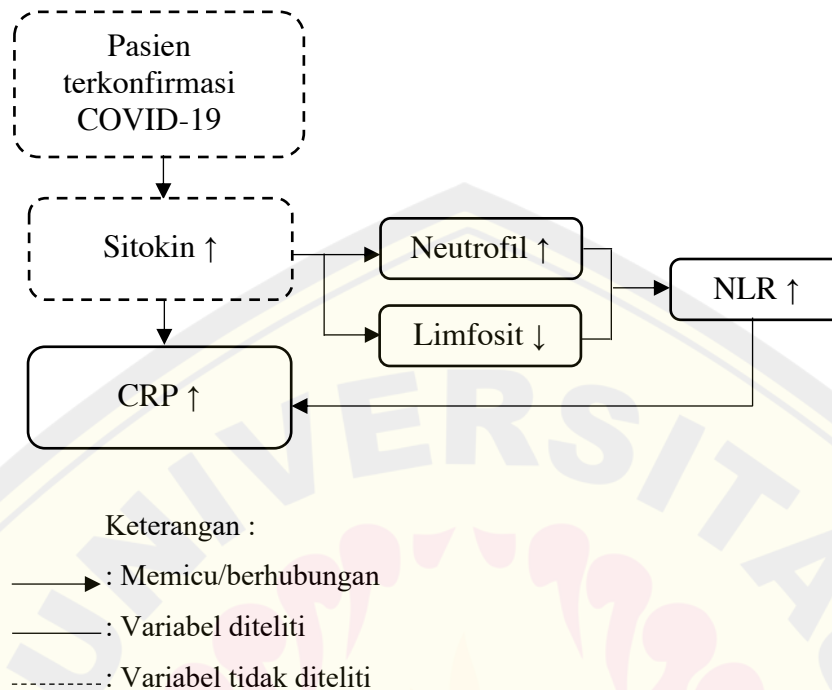
Hipotesis pada penelitian ini adalah adanya Hubungan Nilai NLR dan CRP pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

Berdasarkan landasan teori yang telah diuraikan di BAB ini, maka terdapat dua variabel yang akan diteliti pada penelitian ini. Variabel tersebut meliputi hasil pemeriksaan hematologi yaitu kadar dari NLR yang berasal dari pembagian antara jumlah neutrofil dengan limfosit. Peningkatan kadar NLR disebabkan karena respon sitokin menyebabkan apoptosis limfosit sehingga terjadi limfopenia selain itu dapat juga menyebabkan peningkatan neutrofil. Variabel yang kedua berasal dari pemeriksaan kimia klinik khususnya pada pasien COVID-19 yaitu CRP. Kadar CRP dapat meningkat akibat meningkatnya sitikon yaitu IL-6 dan IL-1. Peningkatan IL-6 dan IL-1 yang menstimulasi peningkatan CRP juga berasal dari neutrofilia dan trombositopenia. Sehingga peningkatan dari NLR juga dapat menyebabkan peningkatan CRP. Dari korelasi tersebut pada penelitian ini komponen yang diukur adalah nilai r (kekuatan korelasi), arah korelasi, dan signifikansi.

BAB. 3 METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan melihat nilai NLR dan kadar CRP pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Cross-sectional* berdasarkan rekam medis yang ada di RS Daerah dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik pada periode Juni sampai dengan Agustus 2021.

3.2 Populasi dan Sample Penelitian

3.2.1 Populasi

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang terinfeksi COVID-19 di RS Daerah dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik yang tercatat dalam rekam medis rumah sakit tersebut pada periode Juni 2021 sampai dengan Agustus 2022.

3.2.2 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu pasien yang terinfeksi COVID-19 di RS Daerah dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik yang tercatat dalam rekam medis rumah sakit tersebut pada periode Juni sampai dengan Agustus 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini.

3.2.3 Kriteria Sampel

a. Kriteria inklusi

- 1) Pasien yang telah terkonfirmasi positif COVID-19 yang telah dibuktikan dengan tes swab RT-PCR.
- 2) Pasien positif COVID-19 yang berusia ≤ 60 tahun.
- 3) Pasien memiliki catatan pemeriksaan NLR dan kadar CRP.

b. Kriteria eksklusi

- 1) Pasien COVID-19 yang memiliki penyakit inflamasi seperti meningitis, osteomyelitis, peritonitis.
- 2) Pasien COVID-19 yang memiliki imunokompromais baik karena penyakit seperti pada lupus dan HIV maupun obat-obatan seperti pada pasien yang menjalani kemoterapi.

3.2.4 Besar Sampel

Pada penelitian ini menggunakan analisis korelatif, sehingga menurut Dahlan besar sampel dapat dicari dengan rumus berikut:

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

Keterangan :

n = Besar dari sampel

$Z\alpha$ = Nilai Z untuk α (Kesalahan tipe I)

$Z\beta$ = Nilai Z untuk β (Kesalahan tipe II)

ln = Logaritma natural

r = Korelasi minimal bermakna

$$n = \left[\frac{(1,96 + 0,846)}{0,5 \ln \left[\frac{1+0,5}{1-0,5} \right]} \right]^2 + 3$$

$$n = 29,2 \approx 30$$

3.2.5 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan *Simple Random Sampling*. Teknik *Simple Random Sampling* adalah metode penentuan sampel dengan cara memilih sampel acak dari populasi sehingga semua anggota populasi mempunyai peluang yang sama untuk dijadikan sampel (Mousavi-Nasab dkk., 2020). Teknik ini dilakukan dengan cara mengambil sampel secara acak pada populasi, setelah sampel pertama terpilih sampel tersebut dikembalikan lagi agar populasi tetap utuh (Supardi, 1993).

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1 Tempat Penelitian

Tempat pengambilan rekam medis yang digunakan sebagai data sekunder dilakukan di ruang rekam medis RS Daerah dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik.

3.3.2 Waktu Penelitian

Waktu pengambilan rekam medis yang digunakan sebagai data sekunder dan penulisan penelitian dilakukan sejak bulan Maret sampai April tahun 2021.

3.4 Jenis dan Sumber Data

3.4.1 Jenis Data

Pada penelitian ini menggunakan data sekunder dengan jenis data kuantitatif. Data kuantitatif sendiri, adalah data yang berbentuk angka (Malasari Harahap dkk., 2018).

3.4.2 Sumber Data

Pada penelitian ini menggunakan sumber data sekunder, data sekunder tersebut diambil dari rekam medis pasien yang terinfeksi COVID-19 di RS Daerah dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik pada periode waktu Juni sampai dengan Agustus 2021. Data yang diambil dari rekam medis tersebut adalah umur, jenis kelamin, jenis ruangan, *diff count*, dan CRP.

3.5 Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini terdiri dari dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah NLR sedangkan variabel terikat adalah nilai CRP pada pasien COVID 19 di RS Daerah dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik pada periode Juni 2021 sampai dengan Agustus 2022.

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dapat dilihat dalam tabel 3.1

Tabel 3.1 Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Pengukuran
1.	NLR	<i>Neutrophil lymphocyte ratio</i> adalah hitung jenis neutrofil dibagi hitung jenis limfosit.	<i>Automatic hemato analyzer</i>	Hasil dari hitung jenis neutrofil dibagi hitung jenis limfosit	Rasio
2.	CRP	<i>C-reactive protein</i> adalah protein yang muncul pada saat orang mengalami inflamasi. CRP diproduksi di hati. Pemeriksaan CRP diambil dari darah pasien. Nilai rujukan normal CRP ≤ 1 mg/L dan pada pasien COVID-19 akan meningkat sekitar 20-50 mg/L	ELISA	HsCRP dengan satuan mg/L	Rasio

3.7 Instrumen Penelitian

Pada penelitian ini, instrumen penelitian yang digunakan antara lain:

a. Rekam Medis

Menurut PERMENKES No: 269/MENKES/PER/III/2008 yang dimaksud dengan rekam medis adalah berkas yang berisi dokumen dan catatan terkait identitas pasien, hasil dari pemeriksaan, pengobatan yang telah diberikan kepada pasien, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Pada penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien yang terinfeksi COVID-19 yang ada di daerah jember pada periode Juni sampai dengan Agustus 2021.

b. Lembar pengumpulan data

Pada penelitian ini lembar pengumpulan data digunakan untuk mencatat dan merekapitulasi data yang diperoleh dari rekam medis yang bertujuan untuk memudahkan menyimpan, mengambil dan menganalisa data. Semua data yang didapat dalam rekam medis akan dicatat pada lembar pengumpulan data ini. Data pada rekam medis yang akan diambil yaitu umur, jenis kelamin, *diff count*, dan CRP.

c. Metode analisis data

Analisis data dilakukan dengan cara memasukkan data pada komputer. Pada penelitian ini menggunakan aplikasi SPSS yang hasil akhirnya akan disajikan dalam bentuk tabel.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 *Ethical Clearance*

Peneliti melakukan mengajukan surat kelayakan etik (*ethical clearance*) ke Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Jember sebelum peneliti memulai penelitian agar mendapat surat izin untuk melakukan penelitian. Surat kelayakan etik (*ethical clearance*) yang diterbitkan adalah bukti bahwa penelitian yang akan dilakukan sudah memenuhi uji kelayakan etik.

3.8.2 Perizinan

Setelah mendapat surat kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Jember, selanjutnya peneliti mengajukan surat permohonan izin dari Fakultas Kedokteran Universitas Jember kepada Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Kabupaten Jember (BANGKESBANGPOL) yang ditujukan kepada rumah sakit rujukan di daerah Jember. Surat ini selanjutnya digunakan untuk surat pengantar peminjaman rekam medis di RS Daerah Dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik. Peneliti juga memberikan keterangan bahwa data yang ada di rekam medis memang digunakan untuk data sekunder yang akan dipakai untuk penelitian dengan beberapa syarat agar menjamin kerahasiaan dari rekam medis.

3.8.3 Pengambilan Data

Peneliti mengambil rekam medis pasien yang akan digunakan untuk penelitian dengan prosedur penelitian sebagai berikut:

- a. Mencatat identitas pasien yang akan digunakan untuk penelitian.
- b. Peneliti mencatat data yang didapat dari rekam medis ke lembar pengumpulan data.

3.9 Teknik Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1 Teknik Pengolahan Data

Pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan data sekunder dengan teknik pengolahan data menggunakan aplikasi pengolahan data dengan langkah-langkah sebagai berikut:

- a. Penyuntingan data (*Editing*)

Editing bertujuan untuk memeriksa kelengkapan, kesalahan dalam penelitian, konsistensi data yang ada maupun kejelasan data dan memastikan tidak adanya kekeliruan dalam pengisian data.

- b. Pemberian *code* (*Coding*)

Coding bertujuan untuk memudahkan menganalisa data, *coding* dapat dilakukan dengan cara memberi kode pada data. Seperti mengubah data yang berbentuk huruf atau kalimat menjadi berbentuk angka atau bilangan.

- c. Pemasukan data (*Data entry*)

Data entry dilakukan dengan cara memasukkan data yang telah di *coding* pada komputer, pada penelitian ini menggunakan aplikasi SPSS.

- d. Pembersihan data (*Cleaning*)

Cleaning bertujuan untuk mengoreksi data yang telah di *entry* agar meminimalkan kesalahan data dengan cara mengoreksi ulang data yang telah dimasukkan pada program komputer.

- e. *Tabulating*

Tabulating bertujuan untuk memudahkan menganalisis data, *tabulating* dapat dilakukan dengan cara mengelompokkan data menggunakan tabel yang sesuai dengan variabel.

3.9.2 Analisis data

a. Analisis Univariat

Analisis univariat berfungsi untuk mengetahui distribusi frekuensi masing-masing variabel yang akan ditampilkan dalam bentuk tabel (M. S. Dahlan, 2014). Pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi dari nilai NLR dan nilai CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.

b. Analisis Bivariat

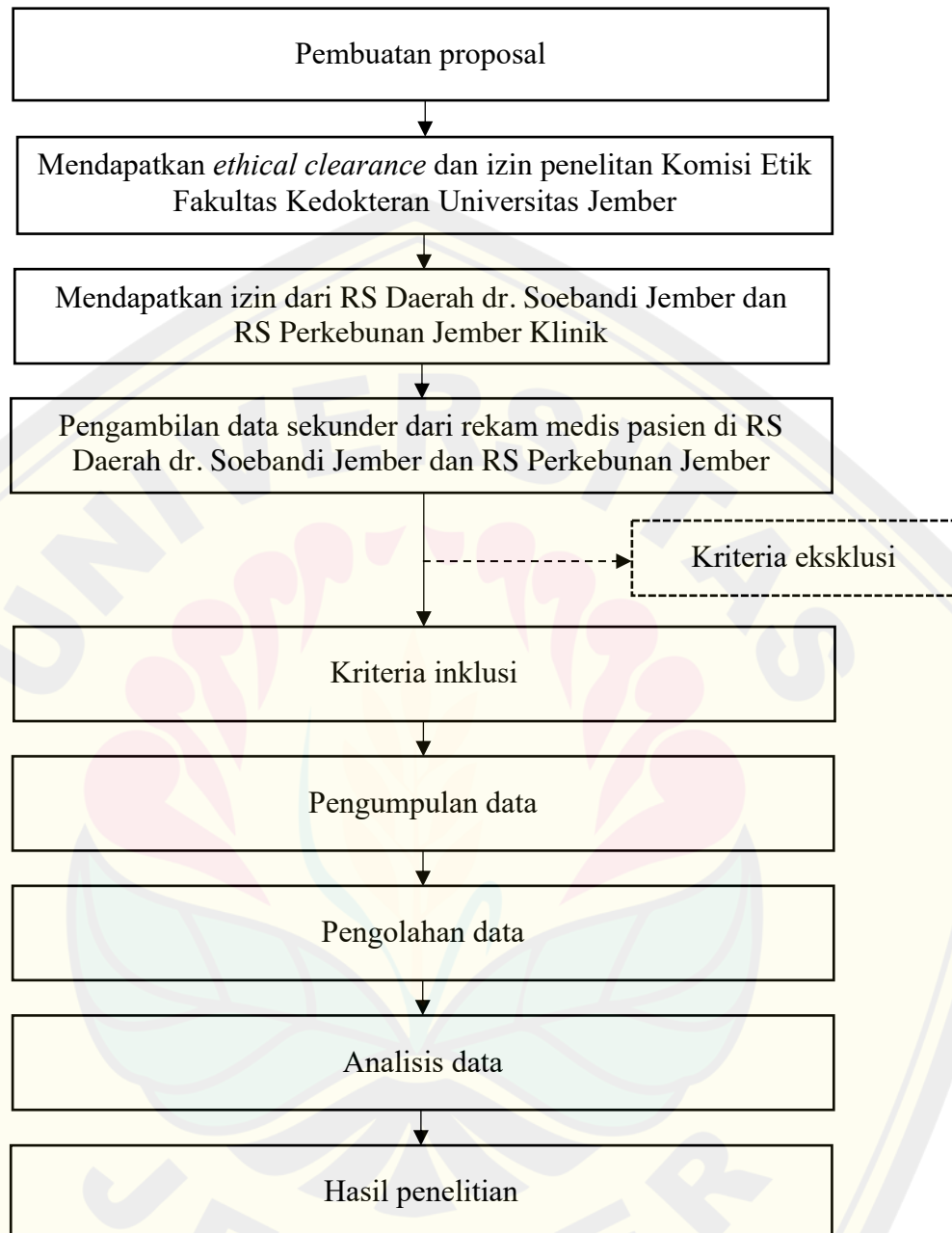
Analisis bivariat dilakukan untuk melihat pengaruh antara variabel bebas dengan variabel terikat yaitu hasil dari pemeriksaan NLR terhadap jumlah CRP (Taufik dkk., 2018). Pada penelitian ini uji statistik yang digunakan untuk menilai distribusi data adalah uji shapiro wilk, dan uji linearitas. Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat menggunakan uji korelasi pearson dengan nilai signifikansi $P < 0,05$. Dari analisis bivariat komponen yang diukur adalah nilai r (kekuatan korelasi), arah korelasi, dan signifikansi, kekuatan nilai r dapat dilihat pada tabel 3.2

Tabel 3.2 Interpretasi koefisien korelasi

no	Nilai r	Interpretasi
1.	0,00 – 0,199	Sangat rendah
2.	0,20 – 0,399	Rendah
3.	0,400 – 0,599	Sedang
4.	0,600 – 0,799	Kuat
5.	0,800 – 1,00	Sangat kuat

(Sumber: Sugiyono, 2010)

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik dengan mengambil rekam medis pasien COVID-19 sebagai data sekunder. Data rekam medis yang digunakan yaitu hasil pemeriksaan laboratorium berupa nilai NLR dan CRP. Sampel pada penelitian ini berjumlah 30 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan tercatat dalam rekam medis di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik pada periode Juni sampai Agustus 2021. Pengambilan sampel menggunakan teknik *simple random sampling* yang diambil dari populasi pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.

4.1.1 Gambaran Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel pada penelitian ini dikelompokkan menjadi jenis kelamin, usia, dan jenis rawat inap. Data karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 4.1 berikut

Tabel 4.1 Karakteristik sampel penelitian pasien terkonfirmasi COVID-19

	Jumlah (n = 30)	Presentase (%)	Rata-rata NLR (%)	Rata-rata CRP (mg/L)
Jenis Kelamin				
a. Laki-laki	18	60	7,14	112,74
b. Perempuan	12	40	6,82	98,63
Kelompok Usia				
a. ≤ 39 tahun	9	30	4,71	78,36
b. ≥ 40 tahun	21	70	8,00	119,41
Jenis Rawat Inap				
a. Non-ICU COVID-19	23	76,67	6,38	98,71
b. ICU COVID-19	7	23,33	9,09	134,63
Total keseluruhan sampel			7,01	107,98
Standar deviasi			3,54	51,66

(Sumber: Data sekunder terolah)

Pada penelitian ini dari 30 sampel didapatkan 18 pasien berjenis kelamin laki-laki (60%) dengan rata-rata NLR 7,14% dan CRP 112,74 mg/L sedangkan 12

pasien berjenis kelamin perempuan (40%) dengan rata-rata NLR 6,82% dan CRP 98,63 mg/L. Kelompok usia terbanyak yaitu ≥ 40 tahun sebanyak 21 pasien (30%) dengan rata-rata NLR 8,00% dan CRP 119,41 mg/L, kelompok dengan usia ≤ 39 tahun sebanyak 9 pasien (30%) dengan rata-rata NLR 4,71% dan CRP 78,36 mg/L. Karakteristik berdasarkan jenis rawat inap paling banyak pada kamar non-ICU COVID-19 sebanyak 23 pasien (76,67%) dan ruang ICU COVID-19 sebanyak 7 pasien (23,33%). Pada ruang non-ICU COVID-19 rata-rata NLR dan CRP sebesar 4,71% dan 98,63 mg/L sedangkan ruang ICU COVID-19 sebesar 9,09% dan 134,63 mg/L

4.1.2 Analisis Korelasi Nilai NLR dan CRP

Analisis korelasi dilakukan untuk melihat pengaruh antara variabel bebas dengan variabel terikat yaitu hasil dari pemeriksaan nilai NLR terhadap CRP (Taufik dkk., 2018). Pada penelitian ini uji statistik yang digunakan adalah uji korelasi pearson. Syarat uji pearson yaitu data harus terdistribusi normal dan linear. Komponen analisis bivariat yang diukur adalah nilai r (kekuatan korelasi), arah korelasi, dan signifikansi.

Tabel 4.2 Uji normalitas

	<i>p-value</i>
NLR	0,052
CRP	0,594

(Sumber: Data sekunder terolah)

Tabel 4.2 menunjukkan uji normalitas shapiro-wilk. Suatu variabel dapat dikatakan berdistribusi normal jika nilai *p-value* $> 0,05$. Pada variabel NLR didapatkan *p-value* sebesar 0,052 dan besar *p-value* pada variabel CRP sebesar 0,594 maka dapat dikatakan variabel NLR dan CRP berdistribusi normal.

Tabel 4.3 Uji linearitas

	<i>p-value</i>
NLR	
CRP	<i>Defiation from Linearity</i> 0,64

(Sumber: Data sekunder terolah)

Tabel 4.3 menunjukkan uji linearitas dengan nilai *Defiation from Linearity* sebesar $0,64 > 0,05$ yang bermakna bahwa NLR dan CRP memiliki hubungan yang linear secara signifikan.

Tabel 4.4 Uji korelasi pearson

		NLR	CRP
NLR	<i>Pearson Correlation</i>	0,889**	1
	<i>Sig.</i>		0,00
CRP	<i>Pearson Correlation</i>	0,889**	1
	<i>Sig.</i>	0,00	

(Sumber: Data sekunder terolah)

Keterangan: ** = Terdapat korelasi dengan signifikansi 5% atau 0,05

Uji hipotesis dapat diperoleh melalui tiga cara yaitu:

- a. Uji hipotesis dengan membandingkan nilai sig. (*p-value*) dengan 0,05

Uji hipotesis dengan cara membandingkan nilai sig. (*p-value*) dengan 0,05 merupakan cara yang paling umum digunakan. Suatu variabel dapat dikatakan memiliki hubungan signifikan terhadap variabel lainnya jika nilai *p-value* $< 0,05$. Pada Tabel 4.4 didapatkan *p-value* sebesar 0,00 yang bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara nilai NLR dan nilai CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember.

- b. Uji hipotesis berdasarkan nilai r (kekuatan korelasi)

$r_{hitung} \geq r_{tabel}$ menunjukkan adanya hubungan signifikan antar variabel. Nilai r tabel dapat dilihat dengan cara melihat nilai N atau besar sampel pada tabel *product moment*. Pada penelitian ini digunakan nilai N sebesar 30 sampel dengan signifikansi 5% maka didapatkan r tabel sebesar 0,3610. Tabel 4.6 didapatkan r hitung sebesar $0,889 \geq 0,3610$. Hal ini bermakna bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara nilai NLR dan CRP. Pada penelitian ini didapatkan r hitung sebesar 0,889 sehingga bermakna terdapat hubungan korelasi yang sangat kuat antara nilai NLR dan CRP.

c. Uji hipotesis berdasarkan dari arah korelasi

Uji hipotesis berdasarkan dari arah korelasi dapat dilihat dari r hitung atau *pearson correlation*. Berdasarkan pada Tabel 4.4 r hitung pada analisis ini sebesar 0,889 dan bersifat positif, maka artinya semakin tinggi nilai NLR semakin tinggi juga nilai CRP.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional. Sampel penelitian pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi yang berada di RSD dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik dalam periode Juni sampai Agustus 2021.

4.2.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Sebanyak 18 dari 30 pasien berjenis kelamin laki-laki dengan rata-rata NLR sebesar 7,14% dan CRP sebesar 112,74mg/L, 12 pasien berjenis kelamin perempuan dengan rata-rata NLR sebesar 6,82% dan CRP sebesar 98,63mg/. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Seftiya dan Kosala. (2020) didapatkan 57,5% pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki dan 42,5% berjenis kelamin perempuan. Namun hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nia dkk. (2021) bahwa dari 74 pasien COVID-19 46% berjenis kelamin laki-laki dan 54% berjenis kelamin perempuan. Perbedaan hasil ini disebabkan karena ketidakseimbangan dari jumlah sampel laki-laki dan perempuan yang terlibat dalam penelitian tersebut. Pada penelitian tersebut jumlah sampel laki-laki lebih sedikit dibandingkan perempuan. Rata-rata NLR dan CRP yang lebih tinggi pada laki-laki ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Belice dkk. (2020) dan Lau dkk. (2021) NLR dan CRP pada laki-laki signifikan lebih tinggi dibandingkan perempuan pada seluruh kelompok umur. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa laki-laki memiliki lebih banyak reseptor ACE2 daripada perempuan dan mengekspresikan lebih banyak ACE2

di paru-paru dan jantung. Perbedaan reseptor ACE2 pada laki-laki dan perempuan dapat mempengaruhi kontrol inflamasi, menyebabkan keberadaan virus yang lebih persisten dan peradangan yang lebih merusak pada laki-laki (Lipsky dan Hung, 2020). Selain itu, kromosom X dan hormon seks memainkan peran penting dalam kekebalan bawaan maupun kekebalan adaptif sehingga dapat menjadi faktor pelindung bagi perempuan terhadap COVID-19 (Belice dkk., 2020).

Distribusi usia pasien COVID-19 di Kabupaten Jember paling banyak pada kelompok usia ≥ 40 tahun sebanyak 21 pasien (70%) dengan rata-rata NLR 8,00% dan CRP 119,41mg/L, kelompok usia ≤ 39 tahun sebanyak 9 pasien (30%) dengan rata-rata NLR 4,71% dan CRP 78,36mg/L. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Audina dan Fatekurohman (2020) pasien COVID-19 didominasi oleh kelompok usia ≥ 40 tahun dengan 33 pasien (55,93%), kelompok usia ≤ 39 tahun sebanyak 26 pasien (44,06%) dan penelitian yang dilakukan oleh Vermonte Philips. (2020) usia ≥ 40 tahun dengan 1477 pasien (97,94%), kelompok usia ≤ 39 tahun sebanyak 31 pasien (20,55%). Sebuah penelitian menunjukkan semakin bertambahnya usia tubuh akan mengalami immunosenescens. Immunosenescens adalah perubahan fungsi imun tubuh saat mengalami penuaan. Saat bertambahnya usia sel punca hematopoietik juga akan mengalami penuaan yang berakibat terganggunya perkembangan sel T dan sel B yang nantinya akan mengganggu respon imun adaptif yang sangat penting dalam perlawanan terhadap virus. selain itu penuaan juga akan mengakibatkan berkurangnya produksi antibodi IgG dan IgM (Wasityastuti dan Andika Dhamarjati, 2019).

Berdasarkan karakteristik jenis rawat inap sebanyak 23 pasien (76,67%) berada di ruang non-ICU COVID-19 dengan rata-rata NLR sebesar 6,38% dan CRP sebesar 98,71mg/L, sebanyak 7 pasien (23,33%) berada di ruang ICU COVID-19 dengan rata-rata NLR sebesar 9,09% dan CRP sebesar 134,63mg/L. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Velazquez dkk. (2021) dan Ben Jemaa dkk. (2022) rata-rata NLR non-ICU COVID-19 sebesar 6,9% dan CRP non-ICU COVID 19 114,2mg/L

sedangkan NLR ICU COVID-19 sebesar 7,1% dan CRP ICU COVID-19 sebesar 171,1mg/L.

Dari data yang diperoleh, rata-rata (*mean*) dari NLR adalah 7,02. Hasil dari penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Isbaniah, dkk. (2021) di RSUP Persahabatan menyatakan bahwa rata-rata (*mean*) NLR dari 214 rekam medis pasien yang positif COVID-19 mendapat hasil 5,75. Rata-rata (*mean*) CRP yang diperoleh pada penelitian ini sebesar 107,10. Hasil pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lentner dkk. (2021) di *Hospitals within Commonspirit Health* mendapat hasil rata-rata (*mean*) CRP sebesar 78,70 mg/L pada pasien hidup dan 132,63 mg/L pada pasien meninggal.

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat peningkatan dari nilai NLR dan CRP. Setelah infeksi SARS-CoV-2, peningkatan jumlah neutrofil telah diamati di epitel nasofaring dan di bagian paru yang lebih distal. Pada pemeriksaan darah juga telah terdeteksi peningkatan jumlah neutrofil sebagai ciri dari COVID-19 (Reusch dkk., 2021). Indikasi aktivitas dari neutrofil adalah peningkatan dari NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) yang berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit (Laforge dkk., 2020). Patofisiologi yang terkait dengan neutrofil pada COVID-19 adalah peningkatan agregat trombosit-neutrofil yang berkontribusi pada peningkatan NET. Imunotrombosis dapat menyebabkan oklusi pembuluh darah mikro di paru-paru yang menyebabkan kematian sel dan berkontribusi pada memburuknya fungsi pernapasan. Risiko imunotrombosis juga dapat meningkat oleh vasokonstriksi yang disebabkan oleh badai sitokin yang terjadi pada COVID-19 (Reusch dkk., 2021). Respon imun manusia yang dipicu oleh infeksi virus bergantung pada limfosit, sedangkan peradangan sistemis secara signifikan menekan imunitas seluler, yang secara signifikan menurunkan limfosit T CD4+ dan meningkatkan limfosit T supresor CD8+. Dengan demikian, peradangan yang dipicu virus meningkatkan NLR (Yang dkk., 2020).

Sitokin utama yang menginduksi sintesis CRP adalah interleukin IL-6 dan IL1. Interleukin-6 akan menginduksi sel hepatoma untuk menghasilkan CRP yang nantinya akan dilepaskan ke sirkulasi sistemik (Senra dkk., 2018). Dalam sel hepatoma Hep3B, IL-6 akan mengalami pengikatan ke reseptor permukaannya yaitu IL-6R α , selanjutnya IL-6R α menginduksi pembentukan kompleks dengan molekul transduksi sinyal gp130. Kompleks IL-6R α /gp130 selanjutnya akan menginduksi aktivasi dan fosforilasi JAK kinase, yang mengaktifkan faktor transkripsi C/EBP β dan STAT3 yang nantinya menginduksi ekspresi gen CRP. Sedangkan IL-1 akan meningkatkan efek dari IL-6 (Voleti dan Agrawal, 2005) (Arnaud dkk., 2005).

4.2.2 Korelasi Nilai NLR dan CRP

Pada penelitian ini terdapat hubungan positif yang sangat kuat antara NLR dan CRP pada pasien COVID-19. Hubungan positif ini bermakna semakin tinggi nilai NLR semakin tinggi juga nilai CRP. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rotty dkk. (2022) menyebutkan terdapat hubungan signifikan antara NLR dan CRP ($p = 0.001$ and $r = 0.506$). Hal serupa juga dinyatakan oleh Mousavi-Nasab dkk. (2020) yang menyatakan bahwa NLR mempunyai hubungan yang positif dengan CRP.

Neutrofil polimorfonuklear adalah leukosit paling banyak yang ada dalam darah manusia, dan berfungsi sebagai pemain penting dalam respons imun bawaan. Neutrofil sangat diperlukan untuk pertahanan terhadap mikroba dengan memproduksi mediator inflamasi seperti sitokin pro dan anti-inflamasi (termasuk TNF α , IL-1b, IL-1ra, IL-6), kemokin (termasuk CXCL1, CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4) (Tamassia dkk., 2018). Pada pasien COVID-19 terjadi peningkatan dari neutrofil yang akan menyebabkan peningkatan dari mediator inflamasi (Jafarzadeh dkk., 2021).

Pada pasien COVID-19 terjadi penurunan dari limfosit karena SARS-CoV secara langsung dapat menginfeksi sel T primer manusia dan menginduksi apoptosis limfosit sehingga terjadi penurunan dari limfosit. Pada status limfopenia, jumlah sel Treg darah (sebagai modulator utama respons imun) juga berkurang yang akan

menyebabkan respons inflamasi berlebihan. Selain itu, limfopenia juga dapat mengakibatkan eliminasi virus yang tertunda, pengalihan respons imun adaptif ke arah respon inflamasi yang menyebabkan produksi sitokin yang tidak terkontrol dan badai sitokin (Jafarzadeh dkk., 2021).

Interleukin-6 akan menginduksi sel hepatoma untuk menghasilkan CRP dan IL-1 akan meningkatkan efek dari IL-6 tersebut (Senra dkk., 2018). Sitokin dapat melawan mikroba tetapi ketika sistem kekebalan menjadi hiperaktif, dapat merusak jaringan paru-paru. Dengan demikian, produksi CRP dapat diinduksi oleh sitokin pro inflamasi yang meningkat pada pasien COVID-19 (Ali, 2020)

4.2.3 Keterbatasan Penelitian

Hasil dari pemeriksaan CRP seharusnya dapat dilakukan untuk membantu skrining diagnosis dini dan dapat memprediksi dari tingkat keparahan pada pasien COVID-19. Pemeriksaan tersebut masih jarang dilakukan di RSD dr. Soebandi Jember sehingga sangat sedikit pasien yang memiliki hasil pemeriksaan CRP. Hal tersebut dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya karena pemeriksaan CRP membutuhkan biaya yang lebih mahal. Sampel yang digunakan pada penelitian ini sebesar 30 pasien dari 358 pasien yang memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi. Dari 30 sampel tersebut data yang diperoleh sudah signifikan dan diharapkan dapat mewakili keseluruhan sampel. Selain itu, pada penelitian ini masih belum ada pengelompokan lebih lanjut seperti bagi pasien yang memiliki penyakit komorbid, dan pengelompokan berdasarkan jenis rawat inap.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi signifikan ke arah positif antara nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember dengan *p-value* 0,00 dan mempunyai derajat korelasi sangat kuat dengan *r* hitung sebesar 0,889. Hal ini bermakna semakin meningkat nilai NLR, maka semakin meningkat juga nilai CRP. Pemeriksaan NLR dan CRP dapat digunakan sebagai skrining diagnosis dini dari COVID-19.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian, saran yang dapat diberikan sebagai berikut:

- a. Bagi RSD dr. Soebandi Jember dan RS Perkebunan Jember Klinik, perlu dipertimbangkan melakukan pemeriksaan kadar CRP pada seluruh pasien yang terdiagnosis COVID-19 karena pemeriksaan kadar CRP dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan pasien COVID-19.
- b. Bagi peneliti selanjutnya;
 - 1) Melakukan analisis terhadap biomarker lain yang dapat digunakan menjadi skrining diagnosis dini dari COVID-19.
 - 2) Melakukan pengelompokan sampel lebih lanjut seperti pada pasien yang memiliki komorbid, dan pengelompokan berdasarkan jenis rawat inap.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahnach, M., S. Zbiri, S. Nejjari, F. Ousti, dan C. Elkettani. 2020. C-reactive protein as an early predictor of covid-19 severity. *Journal of Medical Biochemistry*. 39(4):500–507.
- Ali, N. 2020. Elevated level of c-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of covid-19. *Journal of Medical Virology*. 92(11):2409–2411.
- Alimohamadi, Y., M. Sepandi, M. Taghdir, dan H. Hosamirudsari. 2020. Determine the most common clinical symptoms in covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 61(3):E304–E312.
- Arnaud, C., F. Burger, S. Steffens, N. R. Veillard, T. H. Nguyen, D. Trono, dan F. Mach. 2005. Statins reduce interleukin-6-induced c-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 25(6):1231–1236.
- Aryani, D. dan D. N. Pramatik. 2021. Comparison between neutrophil lymphocyte ratio and derived neutrophil lymphocyte ratio as the risk factor of covid-19. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 27(3):260–264.
- Audina, B. dan M. Fatekurohman. 2020. Analisis survival pada data pasien covid 19 di kabupaten jember. *Berkala Sainstek*. 8(4):118.
- Belice, T., I. Demir, dan A. Yüksel. 2020. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with covid-19. *International Journal of Epidemiology*. 49(3):717–726.
- Ben Jemaa, A., N. Salhi, M. Ben Othmen, H. Ben Ali, J. Guissouma, H. Ghadhoune, R. Oueslati, dan H. Dhaouadi. 2022. Evaluation of individual and combined nlr, lmr and clr ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with covid-19. *International Immunopharmacology*. 109(February):108781.
- Chan, A. S. dan A. Rout. 2020. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in covid-19. 12(7):448–453.
- Chung, S. H., K. H. Makambi, dan O. P. Soldin. 2014. Tobacco smoke exposure , c-reactive protein and steroid hormones measured by tandem mass spectrometry in healthy women steroids & hormonal science. 5(4):4–9.
- Conti, P., G. Ronconi, A. Caraffa, C. E. Gallenga, R. Ross, I. Frydas, dan S. K. Kritas. 2020. Induction of pro-inflammatory cytokines (il-1 and il-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (covi-19 or sars-cov-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 34(2):327–331.
- Dhama Kuldeep. 2020. Update on covid-19, 10-2020. *Clinical Microbiology Reviews*.

33(4):1–48.

- Dhar Chowdhury, S. dan A. M. Oommen. 2020. Epidemiology of covid-19. *Journal of Digestive Endoscopy*. 11(01):03–07.
- El Hage, J., P. Gravitt, J. Ravel, N. Lahrichi, dan E. Gralla. 2021. Supporting scale-up of covid-19 rt-pcr testing processes with discrete event simulation. *PLoS ONE*. 16(7 July):1–19.
- Francesca, C., C. Luca, C. Laura, M. Flavia, dan R. Mario. 2020. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 53(January):25–32.
- Ghrahani, R., T. Yuniati, R. Judistiani, dan B. Setiabudiawan. 2019. Strong positive correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and c-reactive protein in early onset sepsis korelasi positif kuat antara neutrophil-to-lymphocyte dan c-reactive protein pada sepsis awitan dini. 51(38)
- Gómez-rial, J., I. Rivero-calle, dan A. Salas. 2020. Role of monocytes / macrophages in covid-19 pathogenesis : implications for therapy
- Jafarzadeh, A., S. Jafarzadeh, P. Nozari, P. Mokhtari, dan M. Nemati. 2021. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with covid-19: possible mechanisms. *Scandinavian Journal of Immunology*. 93(2):1–16.
- Kemenkes RI. 2020. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (covid-19). revisi ke-5. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI)*. 2020:207.
- Kristiani S, M. H. 2017. Hubungan neutrophils/lymphocytes ratio dan c-reactive protein pada infeksi neonatal kristiani s, meita hendrianingtyas bagian patologi klinik, fakultas kedokteran, universitas diponegoro. 5(3):187–194.
- Laforge, M., C. Elbim, C. Frère, M. Hémati, C. Massaad, P. Nuss, J. J. Benoliel, dan C. Becker. 2020. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in covid-19. *Nature Reviews Immunology*. 20(9):515–516.
- Lau, E. S., J. N. McNeill, S. M. Paniagua, E. E. Liu, J. K. Wang, I. V. Bassett, C. A. Selvaggi, S. A. Lubitz, A. S. Foulkes, dan J. E. Ho. 2021. Sex differences in inflammatory markers in patients hospitalized with covid-19 infection: insights from the mgh covid-19 patient registry. *PLoS ONE*. 16(4 April):1–9.
- Lee, J. S., N. Y. Kim, S. H. Na, Y. H. Youn, dan C. S. Shin. 2016. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in south korea. (December):1–5.
- Lentner, J., O. M. S. Iii, T. Adams, O. M. S. Iv, V. Knutson, O. M. S. Iii, S. Zeien, O. M. S. Iv, H. Abbas, O. M. S. Iii, R. Moosavi, O. M. S. Iii, C. Manuel, O. M. S. Iii, T. Wallace, A. Harmon, R. Waters, S. Ledford, dan R. Vijayakrishnan. 2021. C-

- reactive protein levels associated with covid-19 outcomes in the united states. 121(12):869–873.
- Li, H., S. Liu, X. Yu, S. Tang, dan C. Tang. 2020. Coronavirus disease 2019 (covid-19) in zhejiang, china: an observational cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 55(5):105951.
- Lipsky, M. S. dan M. Hung. 2020. Men and covid-19: a pathophysiologic review. *American Journal of Men's Health*. 14(5)
- López-Collazo, E., J. Avendaño-Ortiz, A. Martín-Quirós, dan L. A. Aguirre. 2020. Immune response and covid-19: a mirror image of sepsis. *International Journal of Biological Sciences*. 16(14):2479–2489.
- Luan, Y. Y., C. H. Yin, dan Y. M. Yao. 2021. Update advances on c-reactive protein in covid-19 and other viral infections. *Frontiers in Immunology*. 12(August):1–10.
- M. S. Dahlan. 2014. M.Sopiyudin-Dahlan.-Statistik-Untuk-Kedokteran-Dan-Kesehatan-Seri-1-Edisi-6.-Intro.Pdf. Jakarta. 2014.
- Maguire, D., C. Richards, M. Woods, R. Dolan, J. W. Veitch, W. M. J. Sim, O. E. H. Kemmett, D. C. Milton, S. L. W. Randall, L. D. Bui, N. Goldmann, A. Brown, E. Gillen, A. Cameron, B. Laird, D. Talwar, I. M. Godber, J. Wadsworth, A. Catchpole, A. Davidson, dan D. C. McMillan. 2021. The systemic inflammatory response and clinicopathological characteristics in patients admitted to hospital with covid-19 infection: comparison of 2 consecutive cohorts. *PLoS ONE*. 16(5 May):1–12.
- Malasari Harahap, B. Sulardiono, dan D. Suprpto. 2018. ANALISIS tingkat kematangan gonad teripang keling (*holothuria atra*) di perairan menjangan kecil, karimunjava. *MANAGEMENT OF AQUATIC RESOURCES*. 2(January):6.
- Mosquera-Sulbaran, J. A., A. Pedrañez, Y. Carrero, dan D. Callejas. 2021. C-reactive protein as an effector molecule in covid-19 pathogenesis. *Reviews in Medical Virology*. (January)
- Mousavi-Nasab, S. D., R. Mardani, H. N. Azadani, F. Zali, A. A. Vasmehjani, S. Sabeti, I. A. Darazam, dan N. Ahmadi. 2020. Neutrophil to lymphocyte ratio and c-reactive protein level as prognostic markers in mild versus severe covid-19 patients. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 13(4):361–366.
- Muhrer, J. C. 2021. Risk of misdiagnosis and delayed diagnosis with covid-19: a syndemic approach. *The Nurse Practitioner*. 46(2):44–49.
- Nalbant, A., T. Kaya, C. Varim, S. Yaylaci, A. Tamer, dan H. Cinemre. 2020. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (nlr) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (covid-19)? *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 66(6):746–751.
- Nia Ayuni Putri, Andani Eka Putra, R. M. 2021. Hubungan usia, jenis kelamin dan

- gejala dengan kejadian covid- 19 di sumatera barat nia. 44(2)
- Pascarella, G., A. Strumia, C. Piliago, F. Bruno, R. Del Buono, F. Costa, S. Scarlata, dan F. E. Agrò. 2020. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*. 288(2):192–206.
- Prasojo, A. P. S., Y. N. Aini, dan D. Kusumaningrum. 2020. Potensi pola aliran mudik pada masa pandemi covid-19. *Jurnal Kependudukan Indonesia*. 2902:21.
- Raharjo, A. M., E. D. Sari, dan D. C. Mufida. 2021. Correlation between leukocyte differential counts with the severity and outcome of coronavirus disease 2019 (covid-19) patients in jember angga. (3)
- Rajab, I. M., P. C. Hart, dan L. A. Potempa. 2020. How c-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression. *Frontiers in Immunology*. 11(September):1–12.
- Rauf, A., T. Abu-izneid, A. Olatunde, A. A. Khalil, F. A. Alhumaydhi, T. Tufail, M. A. Shariati, dan M. Rebezov. 2020. COVID-19 pandemic : epidemiology , etiology , conventional and non-conventional therapies
- Reusch, N., E. De Domenico, L. Bonaguro, J. Schulte-Schrepping, K. Baßler, J. L. Schultze, dan A. C. Aschenbrenner. 2021. Neutrophils in covid-19. *Frontiers in Immunology*. 12(March):1–9.
- Rong, X., L. Yang, H. Chu, dan M. Fan. 2020. Effect of delay in diagnosis on transmission of covid-19. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 17(3):2725–2740.
- Rotty, L., J. Kurube, P. N. Harijanto, F. Wantania, H. Haroen, C. Hendratta, P. Lasut, C. Kawengian, dan R. Adiwinata. 2022. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio with c-reactive protein and d-dimer level among indonesian covid-19 cases. 10:335–338.
- Sadeghi-Haddad-Zavareh, M., M. Bayani, M. Shokri, S. Ebrahimpour, A. Babazadeh, R. Mehraeen, E. Moudi, A. Rostami, M. Barary, A. Hosseini, A. Bijani, dan M. Javanian. 2021. C-reactive protein as a prognostic indicator in covid-19 patients. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2021:1–5.
- Seftiya, A. dan K. Kosala. 2020. *Jurnal sains dan kesehatan*. 3(5):645–653.
- Senra, C., L. I. Gomes, L. M. V. Siqueira, P. M. Z. Coelho, A. Rabello, dan E. Oliveira. 2018. Development of a laboratorial platform for diagnosis of schistosomiasis mansoni by pcr-elisa. *BMC Research Notes*. 11(1):4–8.
- Siagian, T. H. 2020. Corona dengan discourse network analysis. *Jurnal Kebijakan Kesehatan Indonesia*. 09(02):98–106.
- Soesilo, T. E. B. dan W. Berkademi. 2021. Jakarta, are we ready for the second wave of covid-19? *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 716(1)

- Song, M., B. I. Graubard, C. S. Rabkin, dan E. A. Engels. 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the united states general population. *Scientific Reports*. 11(1):1–9.
- Sugiyono. 2010. Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif Dan R&d. Bandung Alf. 2010.
- Sun, B., Y. Feng, X. Mo, P. Zheng, Q. Wang, P. Li, P. Peng, X. Liu, Z. Chen, H. Huang, Fan Zhang, W. Luo, X. Niu, P. Hu, L. Wang, H. Peng, Z. Huang, L. Feng, Feng Li, Fuchun Zhang, Fang Li, N. Zhong, dan L. Chen. 2020. Kinetics of sars-cov-2 specific igm and igg responses in covid-19 patients. *Emerging Microbes and Infections*. 9(1):940–948.
- Supardi, S. 1993. Populasi dan sampel penelitian. *Unisia*. 13(17):100–108.
- Sutaryono, S., S. D. Andasari, dan H. S. Kasjono. 2020. Diagnosis and epidemiology of coronavirus (covid-19) outbreak in indonesia. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. 9(1):49–57.
- Tamassia, N., F. Bianchetto-Aguilera, F. Arruda-Silva, E. Gardiman, S. Gasperini, F. Calzetti, dan M. A. Cassatella. 2018. Cytokine production by human neutrophils: revisiting the “dark side of the moon”. *European Journal of Clinical Investigation*. 48(May):1–10.
- Taufik, R., O. Ketaren, dan M. S. U. Salmah. 2018. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap musculoskeletal disorders pada perawat di rumah sakit umum sari mutiara medan tahun 2017. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*. 3(1):31.
- Ufuk, F. dan R. Savaş. 2020. Chest ct features of the novel coronavirus disease (covid-19). *Turkish Journal of Medical Sciences*. 50(4):664–678.
- Utku, A. C. 2020. Main symptoms in patients presenting in the covid-19 period. (195)
- Vanroye, F., D. Van den Bossche, I. Brosius, B. Tack, M. Van Esbroeck, dan J. Jacobs. 2021. COVID-19 antibody detecting rapid diagnostic tests show high cross-reactivity when challenged with pre-pandemic malaria, schistosomiasis and dengue samples. *Diagnostics*. 11(7)
- Velazquez, S., R. Madurga, J. M. Castellano, J. Rodriguez-Pascual, S. R. de Aguiar Diaz Obregon, S. Jimeno, J. I. Montero, P. S. V. Wichner, dan A. López-Escobar. 2021. Hemogram-derived ratios as prognostic markers of icu admission in covid-19. *BMC Emergency Medicine*. 21(1):1–9.
- Vermonte Philips, T. Y. W. 2020. Karakter dan persebaran covid-19 di indonesia. *CSIS Commentaries*. (April):1–12.
- Violetis, O. A., A. M. Chasouraki, A. M. Giannou, dan I. G. Baraboutis. 2020. COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings. *SN Comprehensive*

Clinical Medicine. 2(8):1089–1093.

- Voleti, B. dan A. Agrawal. 2005. Regulation of basal and induced expression of c-reactive protein through an overlapping element for oct-1 and nf- κ b on the proximal promoter bhavya. *Bone*. 23(1):1–7.
- Wasityastuti, W. dan S. Andika Dhamarjati. 2019. Imunosenesens dan kerentanan populasi usia lanjut terhadap coronavirus disease 2019 (covid-19) widya. 40(3)
- WHO. 2020. Transmission of sars-cov-2: implications for infection prevention precautions. (July):1–10.
- WHO. 2021. Clinical management clinical management living guidance covid-19. *World Health Organization*. (January):16–44.
- Yang, A., J. Liu, W. Tao, dan H. Li. 2020. The diagnostic and predictive role of nlr, d-nlr and plr in covid-19 patients. (January)
- Ye, Q., B. Wang, dan J. Mao. 2020. Since january 2020 elsevier has created a covid-19 resource centre with free information in english and mandarin on the novel coronavirus covid- 19 . the covid-19 resource centre is hosted on elsevier connect , the company ' s public news and information. *Journal of Infection*. (January)
- Yoon, N. B., C. Son, dan S. J. Um. 2013. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Annals of Laboratory Medicine*. 33(2):105–110.
- Zaki, N. dan E. A. Mohamed. 2020. Since january 2020 elsevier has created a covid-19 resource centre with free information in english and mandarin on the novel coronavirus covid- 19 . the covid-19 resource centre is hosted on elsevier connect , the company ' s public news and information . (January)

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Surat bebas plagiasi



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Kalimantan 37, Kampus Tegal Boto, Jember 68121
Telepon: (0331) 324446, 337877, Faksimile: (0331) 324446
Laman: fk.unej.ac.id, Email: fk@unej.ac.id

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI
Nomor : 1094 /UN25.1.10/ET/2022

Komisi Bimbingan KTI dan Publikasi, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember di bawah ini:

Nama : M. R. Rionaldy Chany Putra
NTM : 182010101095
Angkatan : 2018
Judul Skripsi : HUBUNGAN NILAI NLR (NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO) DAN CRP (C-REAKTIF PROTEIN) PADA PASIEN COVID-19 DI KABUPATEN JEMBER

Bersama ini bahwa hasil uji turnitin kami menyatakan "Bebas Plagiasi"

Demikian surat rekomendasi ini dibuat agar dapat digunakan sebagaimana mestinya.



dr. Anisah Caharina Novi M. Ph.D.
NIP 198203092008122002

Jember, 19 APR 2022
Komisi Bimbingan KTI dan Publikasi
Ketua,

Dr. dr. Dina Helianty, M.Kes.
NIP 197411042000122001

Lampiran 3.2 Surat keterangan persetujuan etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN

UNIVERSITAS JEMBER

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK***ETHICAL APPROVAL*Nomor : ~~156~~ /H25.1.11/KE/2022

Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

HUBUNGAN NILAI NLR (NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO) DAN CRP (C - REAKTIF PROTEIN) PADA PASIEN COVID-19 DI KABUPATEN JEMBER

Peneliti Utama : M.R Rionaldy Chany Putra
Name of the principal investigator

NIM : 182010101095

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 1 Maret 2022
Ketua Komisi Etik Penelitian

Dr. dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Tanggapan Anggota Komisi Etik

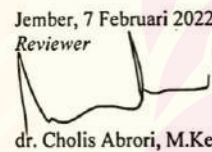
Judul Penelitian : Hubungan Nilai NLR (Neutrofil Limfosit Rasio) dan CRP (C-reaktif rotein) pada Pasien Covid-19 di Kabupaten Jember
Peneliti : M. R. Rionaldy Chany Putra

Penelitian ini menggunakan menggunakan data sekunder rekam medis RSD Dr. Subandi dan tidak berkontak fisik secara langsung dengan subyek penelitian sebagai sumber data. Kerahasiaan data wajib dilindungi oleh peneliti.

Penelitian ini dapat dilaksanakan dengan memperhatikan prinsip menjaga kerahasiaan subyek penelitian.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 7 Februari 2022
Reviewer

dr. Cholis Abrori, M.Kes., M.Pd.Ked.

Lampiran 3.3 Surat rekomendasi persetujuan izin penelitian BAKESBANGPOL



PEMERINTAH DAERAH KABUPATEN JEMBER
BADAN KESATUAN BANGSA DAN POLITIK

Jalan Letjen S Parman No. 89 ■ 337853 Jember

Kepada
Yth. Sdr. Dir. RSD dr. Soebandi
Kabupaten Jember
di -
JEMBER

SURAT REKOMENDASI

Nomor : 074/378/415/2022

Tentang
PENELITIAN

- Dasar** : 1. Permendagri RI Nomor 7 Tahun 2014 tentang Perubahan atas Permendagri RI Nomor 64 Tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi penelitian
2. Peraturan Bupati Jember No. 46 Tahun 2014 tentang Pedoman Penerbitan Surat Rekomendasi Penelitian Kabupaten Jember
- Memperhatikan** : Surat Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Jember Tanggal 04 Maret 2022 Nomor 618/UN25.1.10/LT/2022 Perihal Rekomendasi

MEREKOMENDASIKAN

- Nama** : M.R. Rionaldy Chany Putra
NIM : 182010101095
Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Alamat : Jl. Kalimantan No.37 Jember
Keperluan : Melaksanakan kegiatan Penelitian dengan judul : "Hubungan Nilai NLR (Neutrofil Limfosit Rasio) dan CRP (C-Reactive Protein) pada Pasien Covid-19 di Kabupaten Jember."
Lokasi : RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember
Waktu Kegiatan : 08 Maret s/d 08 Juni 2022

Apabila tidak bertentangan dengan kewenangan dan ketentuan yang berlaku, diharapkan Saudara memberi bantuan tempat dan atau data seperlunya untuk kegiatan dimaksud.

1. Kegiatan dimaksud benar-benar untuk kepentingan Pendidikan.
 2. Tidak dibenarkan melakukan aktivitas politik.
 3. Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan
- Demikian atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terimakasih.

Ditetapkan di Jember
Tanggal 08-03-2022
KEPALA BAKESBANG DAN POLITIK
KABUPATEN JEMBER

Dr. H. EDY BUDI SUSILO, M.Si
Pembina Ulama Muda
NIP. 19681214198809 1 001

- Tembusan** :
Yth. Sdr. : 1. Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Jember
2. Yang Bersangkutan



**PEMERINTAH DAERAH KABUPATEN JEMBER
BADAN KESATUAN BANGSA DAN POLITIK**

Jalan Letjen S Parman No. 89 ■ 337853 Jember

Kepada
Yth. Sdr. Dir. RS Perkebunan Jember Klinik
Kabupaten Jember
di -
JEMBER

SURAT REKOMENDASI

Nomor : 074/471/415/2022

Tentang
PENELITIAN

- Dasar : 1. Permendagri RI Nomor 7 Tahun 2014 tentang Perubahan atas Permendagri RI Nomor 64 Tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi penelitian
2. Peraturan Bupati Jember No. 46 Tahun 2014 tentang Pedoman Penerbitan Surat Rekomendasi Penelitian Kabupaten Jember
- Memperhatikan : Surat Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Jember Tanggal 08 Februari 2022 Nomor 618/UN25.1.10/LT/2022 Perihal Rekomendasi

MEREKOMENDASIKAN

- Nama : M.R. Rionaldy Chany Putra
NIM : 182010101095
Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Alamat : Jl. Kalimantan No. 37 Jember
Keperluan : Melaksanakan kegiatan Penelitian dengan judul : "Hubungan Nilai NLR (Neutrofil Limfosit Rasil) dan CRP (C-Reactive Protein) pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember."
Lokasi : RS Perkebunan Jember Klinik Kabupaten Jember
Waktu Kegiatan : 17 Maret s/d 17 Juni 2022

Apabila tidak bertentangan dengan kewenangan dan ketentuan yang berlaku, diharapkan Saudara memberi bantuan tempat dan atau data seperlunya untuk kegiatan dimaksud.

1. Kegiatan dimaksud benar-benar untuk kepentingan Pendidikan.
 2. Tidak dibenarkan melakukan aktivitas politik.
 3. Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan
- Demikian atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terimakasih.

Ditetapkan di : Jember

Tanggal : 17-03-2022

**KEPALA BAKESBANG DAN POLITIK
KABUPATEN JEMBER**



- Tembusan :
Yth. Sdr. : 1. Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Jember
2. Yang Bersangkutan

Lampiran 3.4 Surat keterangan penelitian di RSD dr. Soebandi Jember



PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
RUMAH SAKIT DAERAH dr. SOEBANDI JEMBER
 Jl.Dr.Soebandi 124 Telp. (0331) 487441 – 422404 Fax. (0331) 487564
JEMBER

Kode Pos 68111

Jember, 14 Maret 2022

Nomor : 423.4/ 4481 /610/2022
 Sifat : Penting
 Perihal : Penelitian

Kepada
 Yth. Dekan Fakultas Kedokteran
 Universitas Jember

Di
JEMBER

Menindak lanjuti surat permohonan Saudara tanggal 04 Maret 2022 Nomor : 618 / UN25.1.10 / LT / 2022, seperti pada pokok surat, dengan ini di sampaikan bahwa pada prinsipnya kami menyetujui permohonan saudara untuk melakukan Penelitian di RSD dr. Soebandi, kepada :

Nama : M.R Rionaldy Chany Putra
 NIM : 182010101095
 Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 Judul Penelitian : Hubungan nilai NLR (Neutrofil Limfosit Rasio) dan CRP (*C – Reaktif Protein*) pada pasien Covid-19 di RSD dr. Soebandi Jember

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi dengan Bidang Diklat.

Demikian atas perhatiannya disampaikan terima kasih.

Direktur

 dr. HENDRO SOELISTIJONO, MM., M.Kes
 Pembina Tingkat I
 NIP. 19660418 200212 1 001

Tembusan Yth :
 1. Ka.Bag/Kabid/Ka.Inst.terkait
 2. Kka.Ruang terkait.....
 3. Arsip

Lampiran 3.5 Surat keterangan penelitian di RS Perkebunan Jember Klinik



RS Perkebunan Jember Klinik
 Jl. Bedadung No. 2
 Jember – Jawa Timur
 Telepon : (0331) 487104, 487226
 Email : rs.jemberklinik@gmail.com

Jember, 28 Maret 2022

Nomor : 001.2803/D00000/2022-S1

Kepada : Dekan Fakultas Kedokteran
 Universitas Jember

Dari : Direktur RS Perkebunan Jember Klinik

Perihal : Ijin Penelitian

Dengan hormat,

Menjawab surat Saudara nomor : 811/UN25.1.10/LT/2022 tanggal 21 Maret 2022 perihal Permohonan Ijin Penelitian kepada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut :

Nama : M.R. Rionaldy Chany Putra
 NIM : 182010101095
 Judul Penelitian : Hubungan Nilai NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio) dan CRP (C-Reactive Protein) pada Pasien Covid-19 di RS Perkebunan Jember Klinik

Pada prinsipnya disetujui dengan catatan :

1. Yang bersangkutan mampu menjaga kerahasiaan dan tata tertib perusahaan, serta yang bersangkutan tidak diperkenankan mempublikasikan hasil Penelitian tanpa ijin tertulis dari Direktur RS Perkebunan Jember Klinik.
2. Wajib menggunakan APD Standar Level 2 pada saat melaksanakan Penelitian.
3. Dikenakan biaya administrasi sesuai dengan ketentuan yang berlaku di RS Perkebunan Jember Klinik.
4. Apabila terpapar Covid-19 bukan menjadi tanggungan RS Perkebunan Jember Klinik.
5. Hasil Penelitian agar dilaporkan ke RS Perkebunan Jember Klinik.

Demikian, atas perhatiannya disampaikan terima kasih.

Direktur RS Perkebunan Jember Klinik

Rumah Sakit
 Perkebunan Jember Klinik
 Abd. Agus Youandi, MARS



Lampiran 4.1 Data subjek penelitian

No	Kode Nomor Responden	Tanggal dan Bulan	Jenis Kelamin	Usia	Jenis Ruang Rawat	Inflamasi selama COVID- 19	Autoi mun	Lab Darah Rutin			
								Neutro fil	Limf osit	NLR	CRP
1	COVID 1	3 Juni	Laki-laki	39	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	84	12	7,00	134,4
2	COVID 2	10 Juli	Perempuan	57	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	62	34	1,82	32
3	COVID 3	1 Juli	Laki-laki	39	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	88	10	8,80	167,5
4	COVID 4	16 Juli	Perempuan	52	ICU COVID-19 Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	86	11	7,82	88,8
5	COVID 5	16 Juli	Laki-laki	51	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	87	10	8,70	112,49
6	COVID 6	19 Juli	Perempuan	28	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	77	19	4,05	87,82
7	COVID 7	3 Agustus	Laki-laki	55	ICU COVID-19 Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	90	8	11,25	167,4
8	COVID 8	24 Juli	Perempuan	30	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	82	17	4,82	60,3
9	COVID 9	24 Juli	Perempuan	45	Lain-lain Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	91	8	11,38	134,67
10	COVID 10	28 Juli	Laki-laki	46	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	92	7	13,14	193,48
11	COVID 11	7 Juli	Laki-laki	50	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	76	19	4,00	46,82
12	COVID 12	10 Agustus	Laki-laki	51	ICU COVID-19 Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	88	10	8,80	95,45
13	COVID 13	1 Juli	Laki-laki	48	Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	75	20	3,75	67,23
14	COVID 14	2 Agustus	Perempuan	51	ICU COVID-19 Isolasi COVID- 19	Tidak	Tidak	89	7	12,71	157,3

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

15	COVID 15	4 Agustus	Laki-laki	53	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	86	7	12,29	197,38
16	COVID 16	29 Juli	Laki-laki	45	ICU COVID-19	Tidak	Tidak	89	9	9,89	163,29
17	COVID 17	7 Agustus	Laki-laki	56	ICU COVID-19	Tidak	Tidak	86	12	7,17	152,19
18	COVID 18	10 Agustus	Laki-laki	53	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	86	10	8,60	131,3
19	COVID 19	12 Agustus	Perempuan	53	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	79	18	4,39	97,7
20	COVID 20	16 Agustus	Perempuan	39	ICU COVID-19	Tidak	Tidak	84	14	6,00	117,98
21	COVID 21	22 Agustus	Laki-laki	60	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	75	19	3,95	87,35
22	COVID 22	23 Agustus	Laki-laki	36	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	76	20	3,80	7,01
23	COVID 23	24 Juli	Perempuan	45	Lain-lain	Tidak	Tidak	91	8	11,38	134,67
24	COVID 24	10 Agustus	Laki-laki	53	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	74	22	3,36	66,26
25	COVID 25	4 Agustus	Perempuan	59	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	88	8	11,00	165,1
26	COVID 26	6 Agustus	Perempuan	40	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	78	19	4,11	70,06
27	COVID 27	10 Agustus	Laki-laki	53	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	86	10	8,60	131,3
28	COVID 28	31 Juli	Laki-laki	17	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	23,01	54	37	23,01
29	COVID 29	25 Juli	Laki-laki	57	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	85,49	78	19	85,49
30	COVID 30	12 Juli	Perempuan	24	Isolasi COVID-19	Tidak	Tidak	37,2	64	27	37,2

Lampiran 4.2 Hasil analisis data

Statistics

		NLR	CRP
N	Valid	30	30
	Missing	1	1
Mean		7.0173	107.0983
Median		7.0850	105.0950
Minimum		1.46	7.01
Maximum		13.14	197.38

Tests of Normality

	Kolmogorov–Smirnov ^a			Shapiro–Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
NLR	.171	30	.025	.931	30	.052
CRP	.114	30	.200*	.972	30	.594

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

ANOVA Table

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
CRP * NLR	Between Groups	(Combined)	74696.564	25	2987.863	4.403	.079
		Linearity	61124.902	1	61124.902	90.067	.001
		Deviation from Linearity	13571.662	24	565.486	.833	.664
Within Groups			2714.644	4	678.661		
Total			77411.207	29			

Correlations

		NLR	CRP
NLR	Pearson Correlation	1	.889**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	30	30
CRP	Pearson Correlation	.889**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	30	30

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).