

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada awal tahun 2020, dunia dikejutkan dengan mewabahnya penyakit baru yaitu *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). COVID-19 ini adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang bersifat cepat menular ke sesama manusia. Diidentifikasi pertama kali di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada 29 Desember 2019 oleh karena paparan virus SARS-CoV-2 di pasar laut Huanan yang banyak menjual hewan liar. Pada 31 Desember 2019 Cina memberitahukan wabah tersebut pada *World Health Organization* (WHO). Dan setelah diteliti, COVID-19 ditetapkan menjadi kedaruratan kesehatan masyarakat yang meresahkan dunia oleh WHO.<sup>1</sup>

Berdasarkan data dari WHO tanggal 07 September 2021, kasus COVID-19 secara global sudah 220,904,838 orang yang terkonfirmasi positif, dengan total kematian 4,570,946 orang.<sup>2</sup> Di Indonesia terdapat 4,140,634 kasus positif, dengan jumlah kematian 137,156 orang. Sedangkan di Sumatera Utara pada tanggal 06 September 2021, tercatat 99,410 kasus terkonfirmasi positif dan 2,465 orang meninggal dunia.<sup>3</sup> Sementara untuk kota Medan tanggal 07 September 2021, tercatat 45,059 terkonfirmasi positif dan 868 orang meninggal dunia.<sup>4</sup>

Sejak diumumkan pertama kali ada di Indonesia awal tahun 2020, kasus COVID-19 meningkat jumlahnya dari waktu ke waktu sehingga memerlukan perhatian dalam menentukan klasifikasi derajat penyakit COVID-19 untuk menentukan penatalaksanaan. Masa inkubasi COVID-19 rata-rata adalah 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Demam dan batuk merupakan gejala yang paling banyak ditemukan pada penderita COVID-19. Sebagian besar dari pasien yang menderita COVID-19 memiliki gejala yang ringan hingga sedang. Tetapi sekitar 15%

berkembang menjadi pneumonia berat dan sekitar 5% menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok septik dan kegagalan multi organ.<sup>5</sup>

Klasifikasi berdasarkan beratnya kasus COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.<sup>6</sup> Identifikasi awal untuk memprediksi kondisi pasien yang beresiko mengalami perburukan gejala COVID-19 adalah pemeriksaan hematologi rutin yaitu persentase hitung sel leukosit seperti sel neutrofil dan sel limfosit. Sel neutrofil merupakan jenis sel leukosit dengan persentase terbanyak di dalam darah, dimana sel neutrofil berfungsi untuk kemotaksis, fagositosis, membunuh bakteri yang telah difagositir. Sedangkan sel limfosit berfungsi sebagai respons imun dengan membentuk antibodi.<sup>7</sup>

Peradangan sistemik akan menyebabkan perubahan leukosit dalam sirkulasi yang dapat menyebabkan terjadinya neutrofilia dan limfositopenia. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) dapat digunakan untuk menilai derajat peradangan. Pada penyakit COVID-19, RNL dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit pada fase awal perjalanan penyakit.<sup>8,9</sup> Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dapat merefleksikan proses peningkatan inflamasi dan dapat memperkirakan tingkat keparahan, berkaitan dengan prognosis yang buruk.<sup>8</sup>

Penelitian Liu dkk, membagi derajat keparahan penderita COVID-19 berdasarkan usia (usia <50 tahun; usia  $\geq$  50 tahun) dan rasio neutrofil-limfosit (risiko rendah: < 3.13; risiko tinggi  $\geq$  3.13). Pasien dengan usia < 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13 dapat dilakukan isolasi di rumah. Pasien dengan usia < 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit  $\geq$  3.13 dimana merupakan risiko rendah perlu dilakukan isolasi di bangsal umum. Pasien dengan usia  $\geq$  50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13 dimana merupakan risiko sedang, perlu dilakukan isolasi di bangsal dengan pemantauan pada kondisi klinis dan perawatan suportif. Pasien dengan usia  $\geq$  50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit  $\geq$  3.13 merupakan kelompok risiko tinggi perlu dirawat di ruangan intensif (ICU) dengan peralatan pendukung pernafasan invasif.<sup>5</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian bagaimana hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan ?

## **1.3 Hipotesis**

Terdapat hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui adanya hubungan antara rasio neutrofil-limfosit (RNL) dengan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan periode Januari sampai Maret 2021

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien COVID-19 berdasarkan usia dan jenis kelamin di Rumah Sakit Martha Friska Medan periode Januari sampai Maret 2021
2. Untuk mengetahui gambaran rasio neutrofil-limfosit (RNL) pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan periode Januari sampai Maret 2021
3. Untuk mengetahui gambaran derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan periode Januari sampai Maret 2021

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Peneliti**

Sebagai sarana untuk meningkatkan pengetahuan dan wawasan mengenai hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19.

### **1.5.2. Institusi**

Menambah referensi penelitian tentang hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19 di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan sehingga dapat digunakan sebagai bahan rujukan bagi peneliti selanjutnya.

### **1.5.3 Pelayanan Kesehatan**

Memberikan bahan untuk menerapkan strategi pencegahan dalam meminimalisir derajat keparahan pada pasien COVID-19.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)***

##### **2.1.1 Definisi**

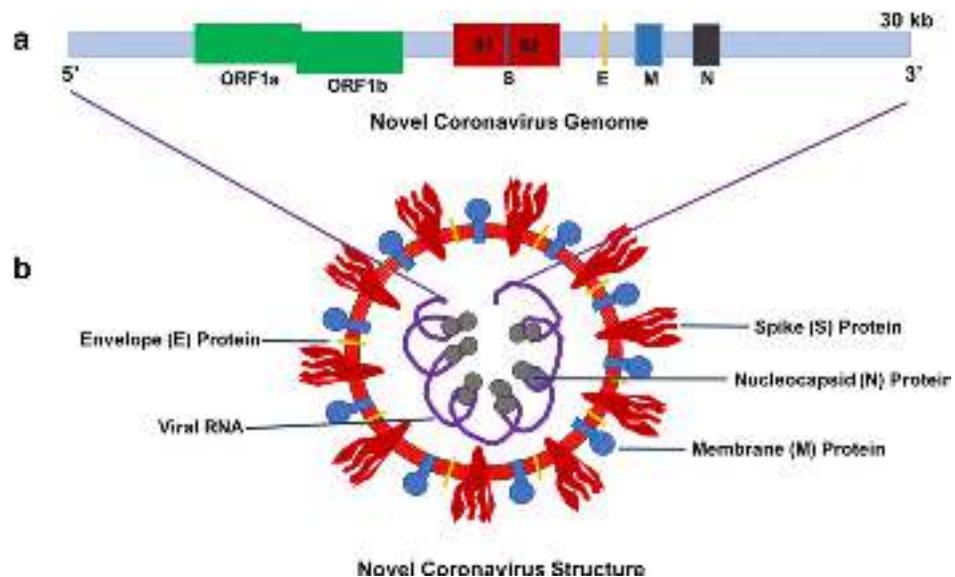
*Coronavirus disease (COVID-19)* yang disebabkan oleh *virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, adalah suatu penyakit virus corona yang baru diidentifikasi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina . COVID-19 secara umum ditularkan melalui *droplet saliva* atau dari hidung seseorang saat bersin atau batuk, jadi sangat penting mengetahui etika bersin atau batuk yang benar yaitu seperti saat batuk menggunakan tangan yang difleksikan.<sup>10</sup>

##### **2.1.2 Etiologi**

Coronavirus adalah sekumpulan virus dari subfamili *Orthocorona virinae* dalam family *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales*. Coronavirus merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm, yang terbagi menjadi empat jenis genus, yakni *alpha coronavirus*, *beta corona virus*, *gamma corona virus*, serta *delta coronavirus*. Virus ini utamanya menginfeksi pada hewan, yang termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus 229E*, *alphacoronavirus NL63*, *betacoronavirus OC43*, *betacoronavirus HKU1*, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV)*, dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*.<sup>11</sup>

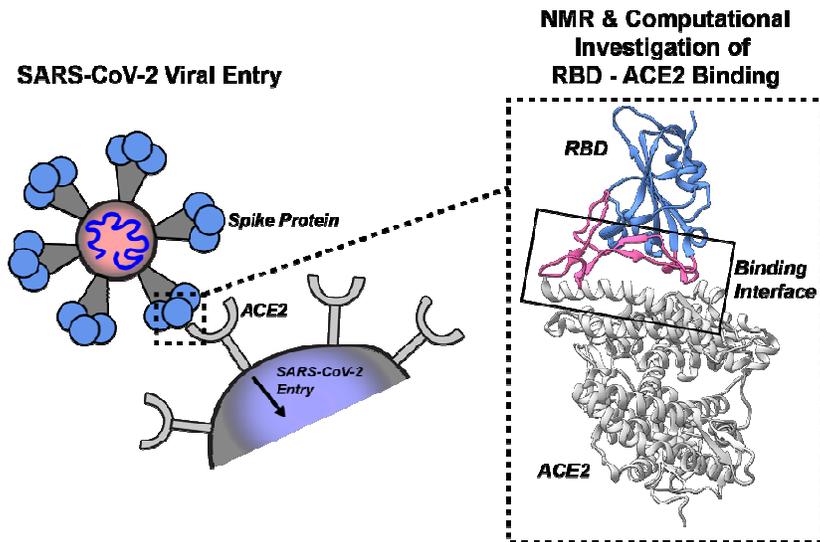
*Corona virus* yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk ke dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *corona virus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness (SARS)* pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*.<sup>12</sup> Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-

2.<sup>13</sup> Struktur genom virus ini memiliki pola seperti corona virus pada umumnya. SARS CoV-2 memiliki kemiripan dengan *corona virus* yang terdapat pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia.<sup>14</sup> Mamalia dan burung diduga sebagai reservoir perantara. Pada kasus COVID-19, trenggiling diduga menjadi reservoir perantara. *Strain corona virus* pada trenggiling mirip genomnya dengan corona virus kelelawar (90,5%) dan SARS-CoV-2 (91%).<sup>15</sup>



**Gambar 2. 1 Struktur Virus SARS-CoV-2**<sup>15</sup>

Genom SARS-CoV-2 sendiri memiliki homologi 89% terhadap *corona virus* kelelawar ZXC21 dan 82% terhadap SARS-CoV. Virus SARS-CoV-2 memiliki struktur tiga dimensi pada *protein spike* domain *receptor-binding* yang hampir identik dengan SARS-CoV. Pada SARS-CoV, protein ini memiliki afinitas yang kuat terhadap *angiotensin converting- enzyme 2* (ACE2).<sup>16,17</sup> Dimana, *angiotensin converting-enzyme 2* (ACE2) memampukan virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel. Studi tersebut juga menemukan bahwa SARS-CoV-2 tidak menggunakan reseptor *corona virus* lainnya seperti *Aminopeptidase-N* (APN) dan *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4).<sup>12</sup>



Gambar 2. 2 SARS-CoV-2 Viral Entry<sup>18</sup>

### 2.1.3 Epidemiologi

Pada Desember 2019, pasien dengan derajat penyakit berat di Wuhan, Republik Cina, yang berkembang menjadi pneumonia dan kegagalan sistem pernafasan mengingatkan terjadinya epidemi SARS di tahun 2003. Januari 2020, virus baru yaitu SARS-CoV-2, ditemukan pada sampel cairan bronkoalveolar pasien yang telah di isolasi. Virus menyebar pertama kali di Cina dan ke beberapa negara di Asia hingga mencapai ke Iran dan Italia, dimana menyebabkan wabah yang besar. Selama 11 minggu pertama pandemi, sekitar 23 kasus COVID-19 terjadi pada orang-orang setelah berpergian dari 3 negara yang terinfeksi ( Cina, Iran , Italia), dimana menunjukkan kegiatan berpergian dari beberapa negara dengan transmisi SARS-CoV-2 yang besar dapat menjadi penyebaran wabah yang tinggi.<sup>18,19</sup>

Sejak kasus pertama di Wuhan, terjadi peningkatan kasus COVID-19 di Cina setiap hari dan memuncak diantara akhir Januari hingga awal Februari 2020. Awalnya kebanyakan laporan datang dari Hubei dan provinsi di sekitar, kemudian bertambah hingga ke provinsi-provinsi lain dan seluruh Cina.<sup>20</sup>

Berdasarkan data dari WHO tanggal 07 September 2021, kasus COVID-19 secara global yang sudah dilaporkan dari berbagai negara seperti Taiwan, Thailand,

Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea Selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Finlandia, Prancis, dan Jerman mencapai 220,904,838 orang yang terkonfirmasi positif, dengan total kematian 4,570,946 orang.<sup>2</sup> Eropa dan Amerika Utara telah menjadi pusat pandemi COVID-19, dengan kasus dan kematian sudah melampaui Cina. Amerika Serikat menduduki peringkat pertama dengan kasus COVID-19 terbanyak dengan penambahan kasus baru.<sup>21</sup>

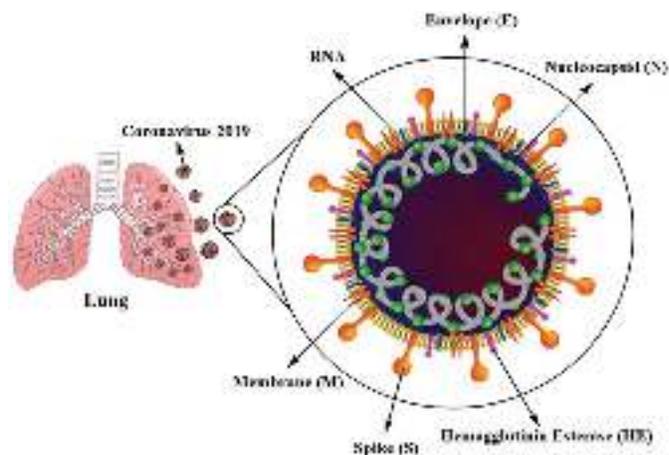
COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak dua kasus. Di Indonesia terdapat 4,140,634 kasus positif, dengan jumlah kematian 137,156 orang. Sedangkan di Sumatera Utara pada tanggal 06 September 2021, tercatat 99,410 kasus terkonfirmasi positif dan 2,465 orang meninggal dunia.<sup>3</sup> Sementara untuk kota Medan tanggal 07 September 2021, tercatat 45,059 terkonfirmasi positif dan 868 orang meninggal dunia.<sup>4</sup>

#### **2.1.4 Tanda dan Gejala**

Berdasarkan penelitian, ditemukan bahwa pasien COVID-19 berada pada usia tua, dengan perbandingan 1:1 untuk jenis kelamin pria dan wanita. Tanda dan gejala pada pasien COVID-19 didapati paling banyak adalah demam (91,7%), diikuti dengan batuk (75%), lemas (75%), dan sesak dada atau dispnea (36,7%). Sebanyak 39,6% pasien mengeluhkan mengenai gangguan gastrointestinal seperti muntah, diare, penurunan nafsu makan, sakit perut, sendawa dan mual. Derajat keparahan ditegakkan berdasarkan fungsi pernapasan pada penerimaan dengan salah satu kriteria di bawah ini: frekuensi pernapasan  $\geq 30$ /menit, saturasi oksigen  $\leq 93\%$  saat istirahat, dan indeks oksigensasi  $\leq 500$  mm Hg. Dan hanya dua gejala yang biasanya didapati pada pasien dengan derajat keparahan berat yaitu batuk dan muntah.<sup>22</sup>

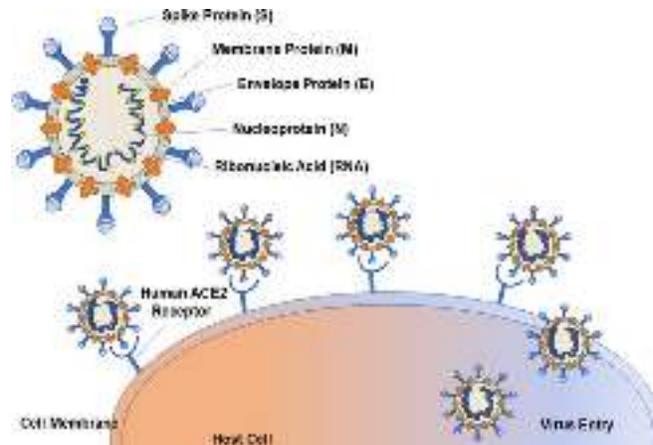
### 2.1.5 Mekanisme Infeksi Virus SARS-COV-2 pada Manusia

Penularan COVID-19 terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Selain menginfeksi saluran pernafasan, virus SARS-CoV-2 juga telah terbukti menginfeksi saluran pencernaan berdasarkan hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum dan rektum. Pada benda mati, virus ini dapat stabil pada bahan plastik dan *stainless steel* (>72 jam), tembaga (4 jam) dan kardus (24 jam). Oleh karena itu, transmisi virus SARS-CoV-2 antar individu dapat terjadi dengan sangat cepat.<sup>23</sup>



**Gambar 2. 3 Lokasi Virus SARS-CoV-2 di dalam tubuh**<sup>24</sup>

Virus SARS-CoV-2 harus terlebih dahulu memasuki sel manusia untuk melakukan infeksi. Pada awalnya, virus melekat pada sel inang (manusia) dengan berikatan pada suatu molekul reseptor yang disebut *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2). Reseptor ACE2 adalah reseptor yang paling rentan terhadap infeksi. Bagian virus yang menempel pada reseptor ini adalah *protein spike (S) virus*, tepatnya pada bagian *receptor binding domain* (RBD) yang berada pada *domain S1*. Setelah terjadi pelekatan, virus akan membentuk jalur yang kemudian digunakan untuk melepaskan asam nukleat (RNA) ke dalam sel manusia dan melakukan perbanyakkan diri (replikasi). Bagian virus yang menyatu dengan sel manusia untuk membentuk jalur tersebut ialah *domain S2*. Pada tahap ini, manusia sudah bisa dikatakan dalam keadaan “terinfeksi” dan sistem imun dalam tubuh manusia akan mulai aktif bekerja untuk melawan virus penyebab infeksi.<sup>25</sup>



**Gambar 2. 4 Mekanisme Virus SARS-CoV-2<sup>26</sup>**

### 2.1.6 Derajat Keparahan

Derajat keparahan dari pasien COVID-19 dapat diklasifikasikan atas 5 tingkat tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis yang akan diklasifikasikan berdasarkan tanda dan gejala yang dialami oleh pasien COVID-19 sendiri. Derajat keparahan tersebut sebagai berikut<sup>6</sup> :

#### 1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

#### 2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan *immunocompromised* gejala atipikal seperti

*fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.

### 3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO<sub>2</sub> > 93% dengan udara ruangan

### 4. Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO<sub>2</sub> < 93% pada udara ruangan.

### 5. Kritis

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

Berdasarkan penelitian Liu dkk, membagi derajat morbiditas penderita COVID-19 berdasarkan usia (usia <50 tahun; usia ≥ 50 tahun) dan rasio neutrofil-limfosit (risiko rendah: < 3.13; risiko tinggi ≥ 3.13) . Pasien dengan usia < 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13 dapat dilakukan isolasi di rumah. Pasien dengan usia < 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit ≥ 3.13 dimana merupakan risiko rendah perlu dilakukan isolasi di bangsal umum. Pasien dengan usia ≥ 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13 dimana merupakan risiko sedang, perlu dilakukan isolasi di bangsal dengan pemantauan pada kondisi klinis dan perawatan suportif. Pasien dengan usia ≥ 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit ≥ 3.13 merupakan kelompok risiko tinggi perlu dirawat di ruangan intensif (ICU) dengan peralatan pendukung pernafasan invasif. <sup>5</sup>

### 2.1.7 Penegakkan Diagnosa

Pengujian diagnostik klinis memainkan peran penting dalam perawatan klinis pasien dengan penyakit menular. Ini termasuk untuk mendeteksi patogen spesifik dan pemantauan kondisi pasien, pemberian terapi, pengukuran prognosis, manajemen dan pengawasan penyakit.<sup>27</sup>

Karena tanda-tanda dan gejala penyakit COVID-19 dapat memiliki kemiripan dengan orang-orang yang sakit karena patogen pernapasan lainnya, maka penting untuk melakukan pengujian laboratorium untuk secara khusus mengidentifikasi individu simtomatik yang terinfeksi dengan sindrom pernapasan akut yang parah (SARS-COV2).

Diagnosis COVID-19 dikonfirmasi melalui *real-time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR) spesimen yang diperoleh melalui swab nasofaring.<sup>28</sup> Pasien terkonfirmasi bila didapatkan hasil RT-PCR COVID-19 positif dengan gejala apapun.<sup>29</sup>

Tes laboratorium yang direkomendasikan untuk diagnosis awal dan pemantauan perkembangan penyakit termasuk jumlah darah lengkap, penanda fungsi ginjal dan hati, fungsi jantung biomarker dan parameter koagulasi. Hitung jenis sel darah dengan diferensial sel darah, secara khusus pada jumlah trombosit, limfosit dan neutrofil, memungkinkan untuk mengendalikan limfopenia, neutrofilia, anemia ringan, dan trombositopenia pada pasien dengan gejala sedang atau berat. Elektrolit serum dan fungsi ginjal telah dilaporkan sebagai abnormal bahkan pada pasien dengan gejala ringan.<sup>28</sup>

Pada infeksi COVID-19 terjadi respons inflamasi berat yang berujung pada penurunan respons imun adaptif, sehingga terjadi ketidakseimbangan respons imun terhadap infeksi sistemik akan menyebabkan perubahan leukosit dalam sirkulasi khususnya neutrofilia dengan limfositopenia relatif. Adanya sitokin peradangan akan meningkatkan produksi sel neutrofil, yang akan menghasilkan *Arginase*, *Nitric Oxide* (NO) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Ketiga senyawa ini akan menekan

produksi dan menghambat fungsi sitotoksik limfosit T dengan hasil akhir penurunan hitung limfosit absolut.<sup>30</sup>

Rasio neutrofil-limfosit dapat digunakan untuk menilai derajat peradangan pada beberapa penyakit. Pada penyakit COVID-19, RNL dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit pada fase awal perjalanan penyakit. Studi Liu dkk, pada 61 pasien COVID-19 di Cina mendapatkan bahwa RNL merupakan faktor risiko independen penyakit kritis dengan separuh pasien berusia  $\geq 50$  tahun dan angka RNL  $\geq 3,13$  akan mengalami sakit kritis pada perawatan sedangkan hanya 9,1% pasien berusia  $\geq 50$  tahun dan angka RNL  $< 3,13$  yang mengalami sakit kritis selama perawatan.<sup>5</sup> RNL merupakan pemeriksaan yang murah, mudah didapat, dan dapat memprediksi beratnya inflamasi pada infeksi COVID-19, sehingga pemeriksaan ini dapat digunakan untuk deteksi awal infeksi COVID-19 di fasilitas kesehatan dengan sarana terbatas.<sup>30</sup>

## 2.2 Komponen Darah

Darah terdiri dari sekitar 45% komponen sel dan 55% plasma. Komponen sel tersebut adalah sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit : neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, monosit) dan keping darah (trombosit). Sel eritrosit berjumlah 99% dari total komponen sel, sisanya 1% sel leukosit dan trombosit. Plasma terdiri dari air 90% dan 10% sisanya dari protein plasma.<sup>31</sup> Eritrosit merupakan sel yang paling banyak dalam darah. Eritrosit dibentuk di jaringan mieloid atau umumnya dikenal dengan nama sumsum tulang merah. Pembentukan sel darah disebut eritropoesis.<sup>32</sup>

Leukosit merupakan unit yang aktif dari sistem pertahanan tubuh. Leukosit ini sebagian besar di produksi di sumsum tulang (granulosit, monosit dan sedikit limfosit) dan sebagian lagi di jaringan limfe (limfosit dan sel-sel plasma). Trombosit dihasilkan di sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit .<sup>32</sup>

Plasma adalah bagian cair dari darah, plasma merupakan larutan luar biasa yang mengandung banyak sekali ion, molekul inorganik yang dalam perjalanan ke berbagai bagian badan atau membantu transpor senyawa lain.<sup>33</sup>

Komponen sel dalam darah dibentuk dalam suatu proses yang dinamakan hematopoiesis. Hematopoiesis adalah proses pembentukan sel-sel darah dalam organ pembentuk sel darah, terutama dalam sumsum tulang dan organ lainnya dimana terjadi proliferasi, maturasi dan diferensiasi yang terjadi secara serentak. Proliferasi sel menyebabkan peningkatan atau pelipat ganda jumlah sel. Maturasi merupakan proses pematangan sel darah. Diferensiasi menyebabkan beberapa sel darah yang terbentuk memiliki sifat khusus yang berbeda-beda.<sup>33</sup>

### **2.2.1 Sel Leukosit**

Leukosit pada umumnya dibedakan menjadi granulosit dengan ciri mempunyai granula khas, dan agranulosit dengan ciri tidak mempunyai granula khas. Granulosit yaitu terdiri dari sel neutrofil, sel eosinofil, dan sel basofil. Dan agranulosit terdiri dari sel limfosit dan sel monosit.<sup>34</sup> Fungsi leukosit adalah sebagai sistem kekebalan tubuh atau imun yang dapat melacak kemudian melawan mikroorganisme atau molekul asing penyebab penyakit atau infeksi virus, dan juga berusaha melindungi tubuh terhadap benda asing yang masuk ke dalam tubuh.<sup>35</sup>

Leukosit jumlahnya sekitar  $4.000-11.000/\text{mm}^3$ . Fungsinya yang sebagai pelindung tubuh dari infeksi, menyebabkan jumlah leukosit tersebut berubah-ubah dari waktu ke waktu, sesuai dengan jumlah benda asing yang dihadapi dalam batas-batas yang masih dapat ditoleransi tubuh tanpa menimbulkan gangguan fungsi. Meskipun leukosit merupakan sel darah, tapi fungsi leukosit lebih banyak dilakukan di dalam jaringan. Leukosit hanya bersifat sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Apabila terjadi peradangan pada jaringan tubuh leukosit akan pindah menuju jaringan yang mengalami radang dengan cara menembus dinding kapiler.<sup>33</sup>

## 2.2.2 Hitung Jenis Sel Leukosit

### A. Sel Neutrofil

Neutrofil merupakan sel yang paling banyak terdapat dalam sirkulasi sel darah putih, dan berespons lebih cepat terhadap inflamasi dan sisi cedera jaringan daripada jenis sel darah putih yang lainnya. Selama infeksi akut, neutrofil merupakan garis depan pertahanan tubuh. Segmen adalah neutrofil yang matur, sedangkan batang adalah neutrofil yang imatur yang dapat bermultiplikasi dengan cepat selama infeksi akut.<sup>36</sup>

Neutrofil bersifat motil, menumpuk di tempat cedera sebagai respons terhadap rangsangan kemotaktik. Berbagai aktivitas fungsionalnya adalah fagositosis, reaksi enzimatik di dalam sel, dan pengeluaran enzim-enzim ke lingkungan ekstrasel. Pertahanan antibakteri memerlukan neutrofil dalam jumlah memadai, mekanisme yang efektif untuk menarik sel-sel ini ke tempat invasi mikroba (kemotaksis), dan kemampuan neutrofil untuk memakan (fagositosis) dan menghancurkan penyerang. Setiap defek pada jumlah neutrofil, kemotaksis, atau kemampuan mematikan bakteri akan menyebabkan pejamu rentan terhadap infeksi. Kemotaksis adalah kemampuan neutrofil tertarik ke tempat infeksi dan peradangan, tempat sel-sel ini paling diperlukan untuk melawan infeksi dan membersihkan debris.<sup>35</sup>

Jenis Sel Leukosit	%
Neutrofil (total)	50-70
Segmen	50-65
Batang	0-5

**Tabel 2. 1 Jenis Sel Neutrofil**<sup>36</sup>

## **B. Sel Limfosit<sup>35</sup>**

Jenis sel leukosit memiliki perannya masing-masing, begitu juga dengan limfosit. Limfosit adalah jenis leukosit kedua paling banyak setelah neutrofil memproduksi sekitar 1 kubik atau sekitar 8.000 sel di dalam darah putih (20-40% dari total leukosit). Sel-sel ini merupakan komponen esensial pada sistem pertahanan imun, fungsi utamanya adalah berinteraksi dengan antigen dan menimbulkan respons imun. Respons imun ini mungkin (1) humoral, dalam bentuk produksi antibodi; (2) diperantarai oleh sel, disertai pengeluaran berbagai limfokin oleh limfosit; (3) sitotoksik, disertai pembentukan limfosit pembunuh sitotoksik.

Limfosit dalam sirkulasi membentuk fraksi yang kecil (< 5%) dari seluruh kompartemen limfosit. Konsentrasi limfosit yang tinggi ditemukan di kelenjar getah bening, limpa, mukosa saluran napas dan cerna, sedangkan secara difus sel-sel ini ditemukan di sumsum tulang, hati, kulit dan jaringan yang mengalami peradangan kronis. Terjadi sirkulasi kontinu limfosit dari satu kompartemen ke kompartemen lain, yang dalam keadaan normal berada dalam kesetimbangan.

Pada orang dewasa sehat, sekitar 75-80% limfosit dalam darah adalah sel T dan 10-15% adalah sel B, sisanya tidak memperlihatkan karakteristik keduanya dan disebut sel "nol". Berdasarkan fungsinya limfosit dibagi atas limfosit B dan limfosit T. Limfosit B matang pada sumsum tulang sedangkan limfosit T matang dalam timus. Limfosit T berperan didalam imunitas selular dan memodulasi responsivitas imun. Limfosit B terutama bertanggung jawab untuk imunitas humoral dan pembentukan antibodi. Limfosit T tampak mengalami resirkulasi yang jauh lebih besar daripada limfosit B dan memiliki masa hidup yang lebih lama. Peningkatan jumlah limfosit dapat disebabkan peningkatan produksi limfosit atau gangguan distribusi dalam tubuh. Peningkatan produksi dapat bersifat reaktif karena infeksi virus.

Sebagian besar limfosit di darah dan jaringan limfatik merupakan sel kecil bergaris tengah kurang dari 10 mm. Sel-sel ini memiliki inti berwarna gelap yang bulat atau sedikit mengalami indentasi (cekungan) dan agregat kromatin yang kasar dan

difus. Nukleolus biasanya tidak dijumpai. Sitoplasma sering terwarnai biru, dan pada sebagian besar kasus tampak sebagai cincin tipis di sekitar nukleus. Sel-sel limfoid yang lebih besar lebih jarang dijumpai, membentuk sekitar 10 % dari semua limfosit dalam darah. Sel-sel ini memiliki garis tengah antara 12-16 mm dengan sitoplasma yang banyak yang sering mengandung granula azurofilik. Limfosit granular yang berukuran lebih besar ini mungkin merupakan limfosit sitotoksik pembunuh alamiah, dan mungkin mencerminkan sel yang aktif dan terangsang secara antigen.

<b>Jenis Sel Leukosit</b>	<b>%</b>
Limfosit (total)	20-40
Limfosit T	75-80
Limfosit B	10-15

**Tabel 2. 2 Jenis Sel Limfosit**<sup>35</sup>

### **2.2.3 Rasio Neutrofil-Limfosit**

Rasio neutrophil-limfosit dalam menilai keparahan penyakit memiliki beberapa keunggulan, termasuk dengan mudah dihitung dari parameter jumlah darah lengkap, dapat tersedia di semua rumah sakit dan dapat memberikan hasil dalam waktu singkat. Keunggulan ini dapat membantu dokter dalam meningkatkan kesadaran dan pengambilan keputusan dalam pengelolaan pasien COVID-19.<sup>37</sup>

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) dan hitung limfosit absolut merupakan parameter hematologi yang biasa digunakan sebagai penanda peradangan. Rasio neutrofil-limfosit didapatkan dengan membagi persentase jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit pada hitung jenis sedangkan hitung limfosit absolut didapatkan dari perkalian persentase limfosit pada hitung jenis dengan jumlah leukosit total.<sup>30</sup>

### **2.3 Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dengan Derajat Keparahan COVID-19**

Rasio neutrophil-limfosit dalam menilai keparahan penyakit memiliki beberapa keunggulan, dengan mudah dihitung dari parameter jumlah darah lengkap. Keunggulan ini dapat membantu dokter dalam meningkatkan kesadaran dan pengambilan keputusan dalam pengelolaan pasien COVID-19. RNL merupakan biomarker yang memiliki nilai diagnostik tinggi dalam menilai keparahan penyakit pada fase awal perjalanan penyakit pada pasien COVID-19. Pemantauan parameter jumlah darah lengkap penting untuk menilai perkembangan penyakit.<sup>37</sup>

Pada infeksi COVID-19 terjadi respons inflamasi berat yang berujung pada penurunan respons imun adaptif, sehingga terjadi ketidakseimbangan respons imun terhadap infeksi. Peradangan sistemik akan menyebabkan perubahan leukosit dalam sirkulasi khususnya neutrofilia dengan limfositopenia relatif. Adanya sitokin peradangan akan meningkatkan produksi sel neutrofil, yang akan menghasilkan *Arginase*, *Nitric Oxide* (NO) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Ketiga senyawa ini

akan menekan produksi dan menghambat fungsi sitotoksik limfosit T dengan hasil akhir penurunan hitung limfosit absolut.<sup>30</sup>

Perhitungan neutrofil dan limfosit diperoleh melalui pemeriksaan jumlah darah lengkap, yang merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan di rumah sakit. Sekitar 7 hingga 14 hari setelah timbulnya gejala, peradangan sistemik terjadi dengan pelepasan mediator inflamasi dan sitokin yang dikenal sebagai badai sitokin.<sup>38</sup> Respons inflamasi dapat merangsang produksi neutrofil dan apoptosis limfosit.<sup>39</sup> Disregulasi sistem kekebalan tubuh ini dapat digunakan sebagai penanda keparahan penyakit yang disebabkan oleh virus.<sup>40</sup> Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit akan tercermin dalam RNL.<sup>37</sup>

RNL dalam derajat keparahan penyakit yang berat secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kasus yang tidak berat. Rasio limfosit-neutrofil juga menunjukkan status inflamasi pasien.<sup>39</sup> Ini menunjukkan terjadinya reaksi inflamasi sistemik yang memicu badai sitokin yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>41</sup> Dengan demikian RNL dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai keparahan penyakit pada pasien COVID-19. Menurut penelitian Liu dkk, telah ditemukan peningkatan RNL sebagai biomarker untuk hasil klinis yang buruk pada pasien COVID-19.<sup>5,42</sup> RNL juga digunakan sebagai biomarker untuk menilai keparahan infeksi bakteri.<sup>43</sup> Infeksi bakteri memainkan peran penting dalam hasil yang buruk pada pasien COVID-19, sehingga antibiotik yang memadai diperlukan, terutama pada kasus yang parah.<sup>44</sup>

Studi Liu dkk, pada 61 pasien COVID-19 di Cina mendapatkan bahwa RNL merupakan faktor risiko independen penyakit kritis dengan separuh pasien berusia  $\geq 50$  tahun dan angka RNL  $\geq 3,13$  akan mengalami sakit kritis pada perawatan sedangkan hanya 9,1% pasien berusia  $\geq 50$  tahun dan angka RNL  $< 3,13$  yang mengalami sakit kritis selama perawatan. RNL dan hitung limfosit absolut merupakan pemeriksaan yang murah, mudah didapat, dan dapat memprediksi beratnya inflamasi pada infeksi COVID-19, sehingga pemeriksaan ini mungkin dapat digunakan untuk deteksi awal infeksi COVID-19 di fasilitas kesehatan dengan sarana terbatas.<sup>5</sup> Studi

lain oleh Yang dkk, telah ditemukan pada pasien dengan  $RNL \leq 3,3$  dan usia  $> 49,5$  tahun sebanyak 46,1% pasien dengan gejala klinis ringan akan menjadi parah. <sup>45</sup>

#### 2.4 Kerangka Konsep



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional*.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Martha Friska Medan, jalan Multatuli No.1, Kecamatan Medan Maimun, Kota Medan, Provinsi Sumatera Utara.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2021

#### **3.3 Populasi Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien COVID-19.

##### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan selama periode Januari-Maret 2021.

### 3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel Penelitian

#### 3.4.1 Sampel

Sampel penelitian diambil dari data rekam medik pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan periode Januari-Maret 2021 yang memenuhi kriteria inklusi.

#### 3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Teknik pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*.

#### 3.4.3 Estimasi Besar Sampel

Besar sampel minimal diperoleh dengan menggunakan rumus penelitian analitik kategorik tidak berpasangan, yaitu: <sup>46</sup>

$$n = \frac{(z_{\alpha} - 2PQ + z_{\beta} - P_{\#} - P_{\$})^2}{(P_{\#} - P_{\$})^2}$$

Keterangan:

n: Besar sampel minimal

Z $\alpha$ : Deviat baku alfa = 1,96

Z $\beta$ : Deviat baku beta = 0,84

P<sub>1</sub>: Proporsi pada kelompok yang nilainya adalah *judgment* peneliti = 0,9

P<sub>2</sub>: Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya = 0,7

P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>: Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna = 0,2

P: Proporsi total =  $5 \frac{0,9 + 0,7}{2} = 5 \frac{1,6}{2} = 5 \frac{0,8}{1} = 0,8$

Q:  $1 - P = 1 - 0,8 = 0,2$

Q<sub>1</sub>:  $1 - P_1 = 1 - 0,9 = 0,1$

Q<sub>2</sub>:  $1 - P_2 = 1 - 0,7 = 0,3$

$$n = \frac{(1,96\sqrt{2 \times 0,8 \times 0,2} + 0,842\sqrt{0,9 \times 0,1 + 0,7 \times 0,3})^2}{(0,2)^2}$$

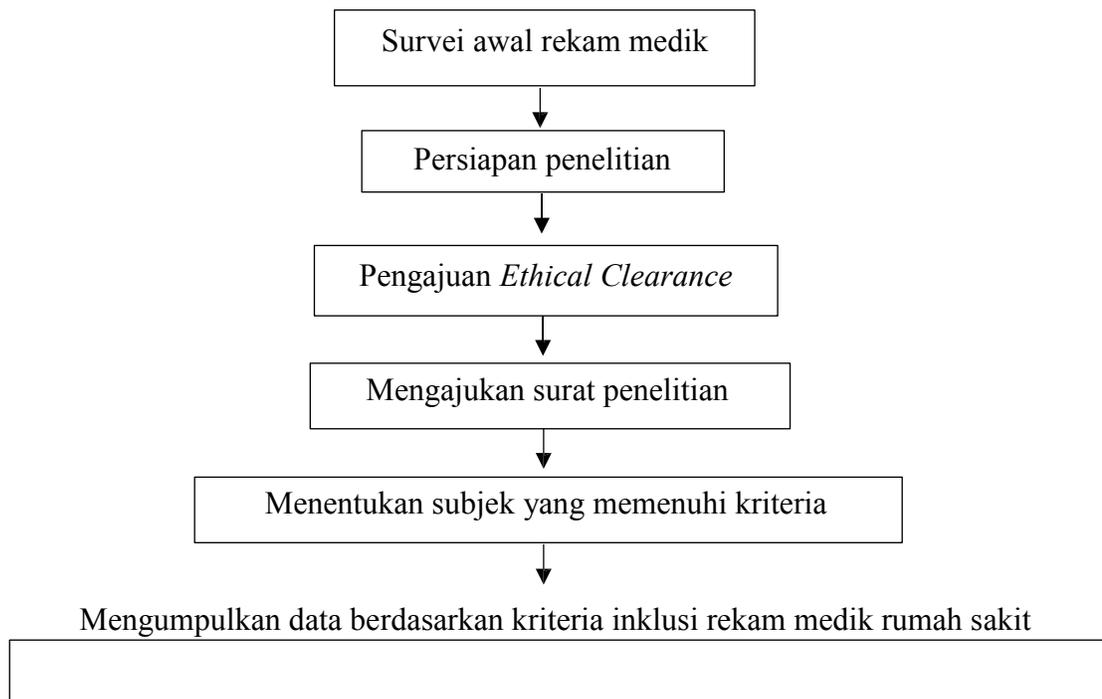
$$n = 60,23 \approx 61$$

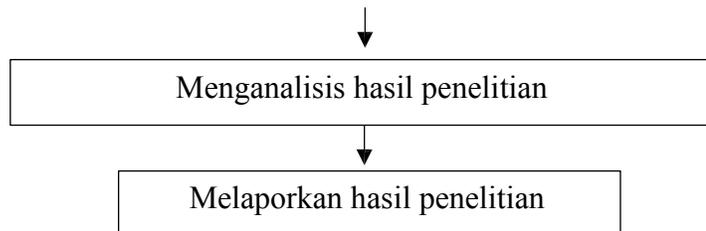
Berdasarkan perhitungan di atas, besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 61 pasien COVID-19 sebagai subjek penelitian.

### 3.5 Kriteria Inklusi

1. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19
2. Pasien yang dirawat di Rumah Sakit Martha Friska Medan periode Januari sampai Maret 2021
3. Pasien COVID-19 dengan data rekam medik lengkap (umur  $\geq$  18 tahun, jenis kelamin, tanda dan gejala, rasio neutrofil-limfosit)

### 3.6 Alur Penelitian





### 3.7 Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas : Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)
2. Variabel terikat : Derajat Keparahan Pasien COVID-19

### 3.8 Defenisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala	Hasil Ukur
<b>Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)</b>	Parameter hematologi yang digunakan sebagai penanda peradangan, berdasarkan pembagian persentase jumlah neutrofil	Pemeriksaan laboratorium	Numerik	-risiko rendah: <3.13 -risiko tinggi ≥ 3.13

---

	dengan jumlah limfosit.			
<b>Derajat keparahan pasien COVID-19</b>	Tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19	Rekam Medik	Kategorik	<p>1. Tanpa gejala</p> <p>Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.</p> <p>2. Ringan</p> <p>Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, <i>fatigue</i>, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan</p>

---

---

*immunocompromised*

gejala atipikal seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.

### 3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk  $SpO_2 > 93\%$  dengan udara ruangan

### 4. Berat /Pneumonia

Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas  $> 30$  x/menit, distres pernapasan berat, atau  $SpO_2 < 93\%$  pada udara ruangan.

---

---

## 5. Kritis

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

---

## 3.9 Analisis Data

### 3.9.1 Analisis Univariat

Data yang diperoleh akan dikelompokkan sesuai dengan variabel yang akan diteliti dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi sesuai tujuan penelitian yang akan diolah dengan komputer untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil-limfosit berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan.

### 3.9.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara variabel independen dan dependen. Hubungan rasio neutrofil- limfosit dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19. Jika data terdistribusi normal, maka uji hipotesa yang digunakan adalah *Chi square* dengan signifikansi  $p < 0,05$ . Apabila syarat uji *Chi square* tidak dipenuhi maka akan dipakai uji alternatifnya yaitu uji *Fisher – Exact*.