

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Sebuah kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya muncul pada Desember 2019 yang dilaporkan terjadi di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Sumber penularan penyakit ini belum diketahui secara pasti. Namun penyebaran awal penyakit tersebut diduga berasal dari kelelawar yang dijual di salah satu pasar ikan di wilayah Wuhan. Penularan penyakit tersebut sangat pesat sejak periode 31 Desember 2019 hingga 3 Januari 2020 sudah dilaporkan terdapat sebanyak 44 kasus yang diduga disebabkan oleh pneumonia yang misterius ini. Tidak butuh waktu lama penyebaran penyakit ini sudah terjadi di berbagai negara lainnya seperti Thailand, Jepang, dan Korea Selatan.<sup>1</sup>

Pada 11 Februari 2020, melalui hasil penelitian WHO secara resmi telah mengumumkan nama baru untuk pneumonia yang misterius ini yaitu *Coronavirus Disease (COVID-19)*. Penyakit tersebut diduga disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. Corona Virus tersebut dapat ditularkan dari manusia ke manusia lain dan telah menyebar ke berbagai negara. Pada 12 Maret 2020, WHO akhirnya mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi secara global.<sup>1</sup>

Berdasarkan data secara global pada 24 April 2021, terdapat 145.216.414 kasus yang terkonfirmasi positif COVID-19 dan sebanyak 3.079.390 kasus kematian. Di Asia tenggara, kasus yang telah terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 19.599.662. Di Indonesia, telah terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 1.636.792 kasus dengan angka kematian 44.500 kasus dan angka kesembuhan sebanyak 1.492.322 kasus.<sup>2</sup>

Coronavirus akan berinkubasi kisaran 1 hingga 14 hari setelah paparan.<sup>3</sup> Manifestasi klinis pasien yang terinfeksi COVID-19 mulai dari

yang asimtomatik sampai gejala berat. Pasien COVID-19 yang simptomatik akan mengalami gejala pada hari ke 5 dan 6. Gejala umum yang dirasakan seperti demam, batuk, kelelahan, sesak napas, dan kehilangan penciuman atau perasa. Kebanyakan pasien akan mengalami gejala ringan tetapi ada juga yang akan mengalami gejala berat seperti sindrom gangguan pernapasan akut.<sup>4</sup> Sindrom gangguan pernapasan akut biasanya akan memburuk pada hari ke 7 hingga 10 setelah paparan dengan komplikasi diberbagai organ karena replikasi virus yang cepat dan badai sitokin.<sup>5</sup> Pasien dengan gejala klinis, sering mengalami pneumonia yang dibuktikan dengan pemeriksaan radiologis. Sebanyak 80,9% pasien datang dengan gejala ringan, 13,8% dengan gejala berat, dan 4,7% pasien datang dengan keadaan kritis.<sup>6</sup>

Perkembangan coronavirus yang cepat dan perburukan yang tiba-tiba berkontribusi dalam peningkatan angka kematian pada pasien. Pasien yang memiliki riwayat penyakit terdahulu seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, penyakit tiroid, demensia, dan penyakit paru dikaitkan dengan parahnya gejala yang dialami oleh pasien terinfeksi COVID-19.<sup>6</sup> Oleh sebab itu, sangat penting dilakukan identifikasi yang cepat dengan diagnosis dini dan pengawasan yang tepat pada pasien COVID-19.

Untuk mendiagnosis pasien yang terinfeksi COVID-19, dokter sering melakukan tes laboratorium. Bahkan selama perawatan dan tindak lanjut pasien COVID-19, dokter sering melakukan tes laboratorium untuk melihat perubahan-perubahan dimasing-masing parameter. Tes laboratorium digunakan untuk menentukan tingkat keparahan gejala pada pasien sehingga perawatan yang akan dilakukan tepat. Pemeriksaan penunjang laboratorium yang digunakan untuk identifikasi keadaan pasien seperti pemeriksaan hematologi, tes faal ginjal, analisis gas darah, hemostasis, laktat, procalcitonin dan kadar D-dimer.<sup>1</sup> Kombinasi tes laboratorium sering digunakan untuk menentukan prognosis dan level

hiperinflamasi pada pasien COVID-19. Kombinasi yang digunakan yaitu Rasio Limfosit Neutrofil (NLR), *C-reactive Protein* (CRP), dan D-dimer.<sup>6</sup>

Berdasarkan patofisiologi infeksi COVID-19 yang berat didapatkan adanya hiperinflamasi, kaskade koagulasi, dan disfungsi multiorgan. Biomarker yang dapat digunakan untuk mendeteksi kondisi tersebut yaitu CRP, procalcitonin, D-dimer, LDH, dan albumin. Dari hasil pemeriksaan laboratorium disimpulkan bahwa terjadi limfopenia, neutrofilia, peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen pada pasien COVID-19. Pada kasus COVID-19 ditemukan juga peningkatan jumlah leukosit dan rasio neutrofil-limfosit serta penurunan persentase monosit, eosinofil, dan basofil. Biomarker tersebut juga mungkin dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan, pengobatan, dan prognosis pada pasien COVID-19.<sup>5</sup> Menurut Silva, dkk, bahwa peningkatan NLR diikuti dengan peningkatan nilai CRP dan D-dimer.

Hasil laboratorium tersebut masih perlu dipelajari lebih lanjut karena masih banyak berbagai hipotesis yang masih belum pasti tentang hasil laboratorium NLR, CRP, dan D-dimer digunakan untuk menilai tingkat keparahan dan prognosis pasien COVID-19. Berdasarkan latar belakang ini, penulis akan melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui korelasi antara nilai NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, dan CRP dengan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana korelasi antara nilai NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, dan CRP dengan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di rumah sakit Hermina Medan pada tahun 2021?

## **1.3 Hipotesis**

Terdapat korelasi antara nilai NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, dan CRP dengan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara nilai NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, dan CRP dengan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di rumah sakit Hermina Medan pada tahun 2021.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

Dalam penelitian ini terdapat beberapa tujuan khusus seperti :

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan umur dan jenis kelamin.
2. Untuk mengetahui gambaran nilai NLR, CRP, dan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat dalam Bidang Akademik atau Ilmiah**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan peneliti tentang korelasi antara nilai NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, dan CRP dengan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

### **1.5.2 Manfaat dalam Pelayanan Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang korelasi antara nilai NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, dan CRP dengan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 serta masyarakat mengerti fungsi dari pemeriksaan NLR, CRP, dan D-dimer.

### **1.5.3 Manfaat dalam Bidang Pengembangan Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar atau sumber bacaan bagi peneliti selanjutnya tentang korelasi antara nilai NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, dan CRP dengan D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

## **BAB II TINJAUAN**

### **PUSTAKA**

#### **2.1 CORONAVIRUS (COVID-19)**

##### **2.1.1 Definisi COVID-19**

COVID-19 merupakan suatu penyakit yang dapat menular dari manusia ke manusia lain yang disebabkan oleh sindrom pernapasan coronavirus 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* atau SARS-CoV-2). Corona Virus adalah virus RNA strain tunggal positif, berkapsul, dan tidak memiliki segmen. Coronavirus umumnya menginfeksi hewan namun dapat pula menginfeksi manusia. Ketika coronavirus menyerang manusia akan mengakibatkan penyakit infeksi pernapasan akut, seperti flu, MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), dan SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*).<sup>8</sup>

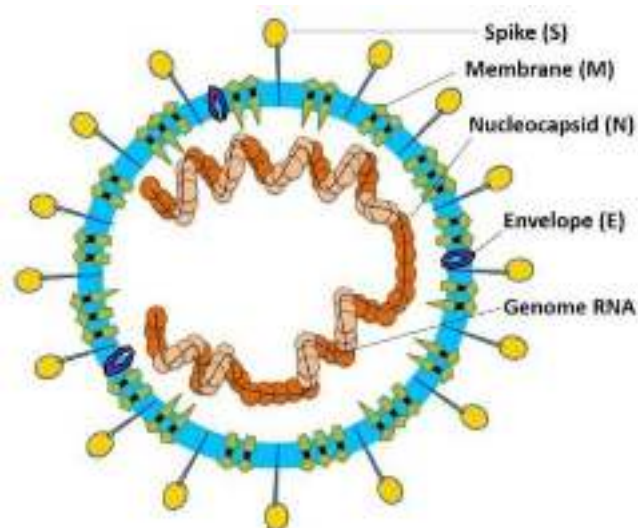
Coronavirus merupakan jenis virus baru yang diduga berasal dari burung dan kelelawar di salah satu pasar ikan Wuhan, Hubei, China pada tahun 2019. Virus ini dinamakan *Corona Virus Diseases-2019* atau dikenal sebagai COVID-19. Kasus COVID-19 menyebar secara cepat diberbagai negara lain yang mengakibatkan pandemi global sampai saat ini.<sup>9</sup>

##### **2.1.2 Karakteristik Coronavirus**

Coronavirus merupakan virus berkapsul, berbentuk bulat atau elips, dan tidak bersegmen yang memiliki diameter 50-200 nm. Coronavirus berasal dari keluarga *coronaviridae*, Ordo *Nidovirales*. Semua virus yang berasal dari ordo ini memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan merupakan virus RNA.<sup>10</sup>

Coronavirus merupakan virus yang memiliki genom terbesar dari semua virus RNA. Secara struktural, genom coronavirus mengkode 4 protein untuk replikasi yaitu *Spike (S) Protein*, *Nucleocapsid (N) Protein*,

*Membrane (M) Protein, dan Envelope (E) Protein.* Struktur coronavirus yang berbentuk seperti kubus adalah *Spike (S) Protein* atau Protein S yang berada di permukaan virus. Protein S merupakan protein antigen utama virus dan struktur utama dalam penulisan gen. Protein S memiliki fungsi untuk penempelan dan masuknya virus ke dalam sel *host* sel inang. Protein N berfungsi untuk melindungi informasi genetik sedangkan Protein M dan Protein E berfungsi untuk membentuk selubung dan mempertahankan bentuk struktur virus.<sup>11</sup>



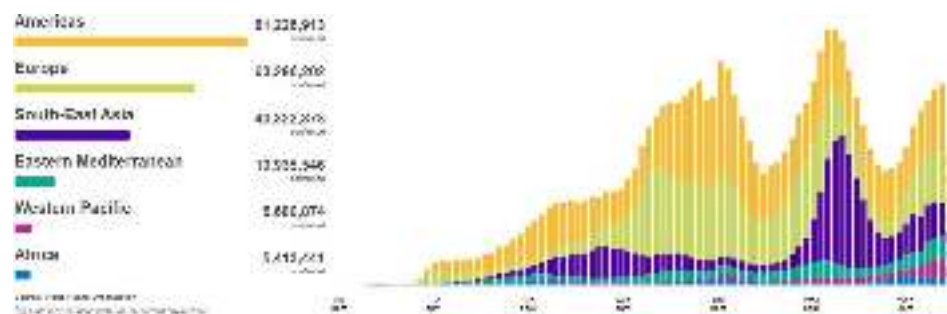
**Gambar 2.1. Struktur Coronavirus<sup>10</sup>**

Coronavirus memiliki sifat sensitif terhadap panas dan dapat dinaktifkan menggunakan desinfektan yang mengandung klorin, pelarut lipid pada suhu 56<sup>0</sup> selama 30 menit, alcohol, eter, dan formalin.<sup>12</sup>

### 1.1.3 Epidemiologi

Jumlah kasus COVID-19 selalu mengalami peningkatan sejak awal dilaporkannya kasus pneumonia misterius di Wuhan, China pada Desember 2019. Tahap awal penyebaran kasus COVID-19 secara global, diidentifikasi di luar china kebanyakan pada pelancong yang terinfeksi di China dan kemudian melakukan perjalanan ke berbagai negara lainnya.<sup>13</sup>

Pada tanggal 21 Agustus 2021 kasus COVID-19 secara global terkonfirmasi positif sebanyak 209,876,613 kasus. Diantaranya, terdapat 4,400,284 kasus meninggal dunia yang dilaporkan terkait dengan COVID-19.<sup>14</sup>



**Gambar 2.2. Perbandingan kasus global COVID-19 berdasarkan regional<sup>13</sup>**

Sementara itu, pada tanggal 21 Agustus 2021 Pemerintah Republik Indonesia melaporkan sebanyak 3,950,304 kasus yang terkonfirmasi positif COVID-19 dan sebanyak 123,981 kasus meninggal dunia.<sup>15</sup> Di provinsi Sumatera utara, Pemerintah melaporkan kasus COVID-19 sebanyak 88,066 kasus dan sebanyak 2,090 kasus meninggal dunia. Khususnya di kota Medan, kasus COVID-19 sebanyak 39,739 dengan 755 kasus yang meninggal dunia.<sup>16</sup>

Untuk mengetahui risiko kesehatan masyarakat di setiap daerah menggunakan sistem zonasi yang dinilai dengan beberapa indikator, seperti :

Indikator Epidemiologi :

1. Penurunan jumlah kasus positif dan *probable* pada minggu terakhir sebesar  $\geq 50\%$  dari puncak.
2. Jumlah kasus aktif pada pekan terakhir kecil atau tidak ada
3. Penurunan jumlah meninggal kasus positif pada minggu terakhir sebesar  $\geq 50\%$  dari puncak.

4. Penurunan jumlah meninggal kasus suspek pada minggu terakhir sebesar  $\geq 50\%$  dari puncak.
5. Penurunan jumlah kasus positif yang dirawat di RS pada minggu terakhir sebesar  $\geq 50\%$  dari puncak.
6. Penurunan jumlah kasus suspek yang dirawat di RS pada minggu terakhir sebesar  $\geq 50\%$  dari puncak.
7. Persentase kumulatif kasus sembuh dari seluruh kasus positif.
8. Insiden kumulatif kasus positif per 100.000 penduduk.
9. Kecepatan laju insidensi (perubahan insiden kumulatif) per 100.000 penduduk.
10. *Mortality rate* (angka kematian) kasus positif per 100.000 penduduk.

Indikator surveilans kesehatan masyarakat :

1. Jumlah pemeriksaan sampel diagnosis mengikuti standa WHO (1 orang diperiksa per 1.000 penduduk per minggu) pada level provinsi.
2. Positivity rate rendah (target  $\leq 5\%$  sampel diagnosis positif dari seluruh kasus yang dirujuk) merujuk pada angka provinsi.

Indikator pelayanan kesehatan :

1. Rata-rata angka keterpakaian TT isolasi (% BOR TT isolasi) dalam 1 minggu terakhir pada RS rujukan COVID-19 cukup untuk menampung pasien COVID-19 di wilayah tersebut.
2. Rata-rata angka keterpakaian TT intensif (% BOR TT intensif) dalam 1 minggu terakhir pada RS rujukan COVID-19 cukup untuk menampung pasien COVID-19 di wilayah tersebut.

Kategori zona risiko :

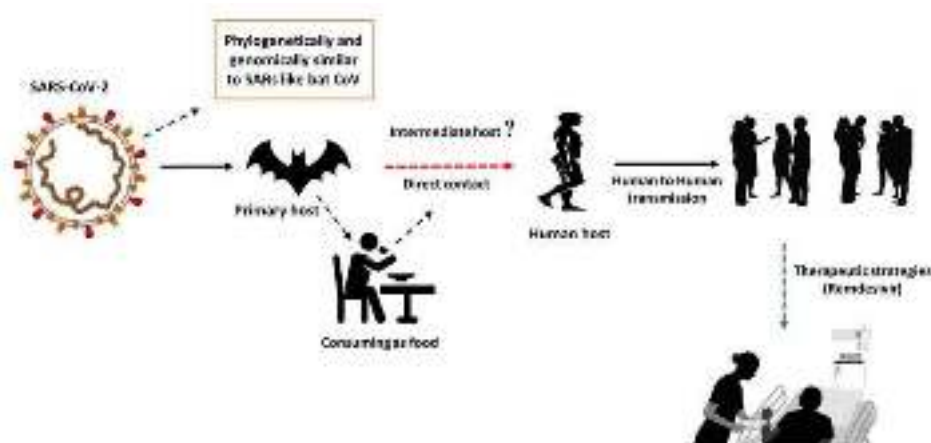
1. Zona risiko tinggi : 0-1.80
2. Zona risiko sedang : 1.81-2.40
3. Zona risiko rendah : 2.41-3.0
4. Zona tidak terdampak : Tidak tercatat kasus COVID-19 positif



5. Zona tidak ada kasus : Pernah terdapat kasus diwilayah tersebut namun tidak ada penambahan kasus baru dalam 4 minggu terakhir dan angka kesembuhan  $\geq 95\%$ .<sup>17</sup>

#### 1.1.4 Transmisi dan Patogenesis

Virus SARS-CoV-2 pertama kali dilaporkan di Wuhan yang merupakan ibukota provinsi Hubei, China pada Desember 2019. Pada awal teridentifikasi pasien pertama yang terinfeksi SARS-CoV-2 melakukan perjalanan sebelumnya ke pasar *seafood* di Huanan. Pasar tersebut menjual berbagai hewan hidup. Virus SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang terdapat di pasar Huanan dan telah dilakukan penelitian yang menyatakan bahwa virus pada hewan tersebut memiliki homologi  $>95\%$  dengan coronavirus sehingga dipercayai bahwa kelelawar merupakan host utama virus SARS-CoV-2. Pada awal Januari, virus ini telah menginfeksi manusia yang berada diluar China dan tidak memiliki riwayat perjalanan ke pasar Huanan. Hal ini mengindikasikan bahwa virus ini dapat menyebar dari manusia ke manusia.<sup>18,19</sup>

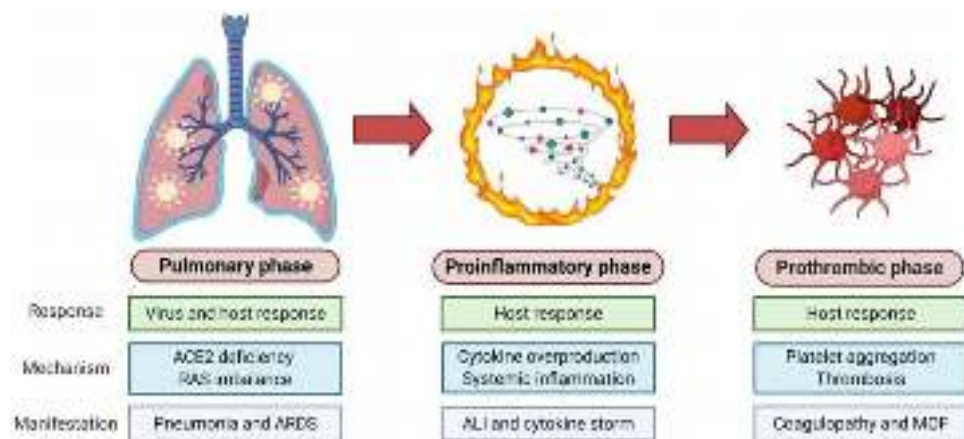


Gambar 2.3. Transmisi SARS-CoV-2<sup>20</sup>

Coronavirus dapat menyebar secara langsung (tetesan dan penularan dari manusia ke manusia) dan melalui kontak tidak langsung (benda yang

terkontaminasi dan penularan melalui udara). Sumber penularan dari udara bisa berasal dari alat pelindung diri (APD). Penyebaran SARS-CoV-2 dari orang ke orang terjadi terutama melalui tetesan pernapasan seseorang yang sudah terkontaminasi infeksi COVID-19 ketika batuk, bersin, berbicara, dan bernyanyi. Tetesan cairan tersebut tidak dapat melintasi lebih dari enam kaki (hampir dua meter) dan tetap di udara dalam waktu yang tidak terbatas. Tetapi SARS-CoV-2 tetap utuh dan menular dalam tetesan (diameter kurang lima mikron) dan dapat melayang di udara selama tiga jam.<sup>19,20</sup>

Replikasi coronavirus pertama kali diduga terjadi pada epitel mukosa saluran pernapasan atas (rongga hidung dan faring) dengan multiplikasi atau menyebar lebih lanjut ke saluran pernapasan bawah dan juga ke mukosa saluran cerna.<sup>21</sup> SARSCoV-2 dianggap menginfeksi sel manusia dengan *spike* glikoprotein yang mengikat reseptor selulernya, *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Faktanya, bukti terkini mendukung gagasan ini sedangkan untuk *spike* protein SARS-CoV-2 terdapat dua bagian yaitu subunit S1 dan subunit S2 yang terdiri dari 1253 asam amino. Antara SARS-CoV-2 dan SARS-CoV identitas asam amino protein lonjakannya sekitar 75%. Umumnya domain S1 terkait dengan pengikatan reseptor; Domain S2 terkait dengan fusi membran sel. Sama seperti SARS-CoV, S1 berisi domain terminal-N (NTD) dan domain pengikat reseptor (RBD) yang berisi domain inti dan subdomain eksternal (ESD). S2 berisi tiga domain fungsional, fusion peptide (FP), dan heptad repeat (HR) 1 dan 2. Untuk menentukan apakah SARS-CoV-2 dapat bergabung dengan sel inang atau tidak ditentukan oleh afinitas antara RBD virus dan ACE2 sel manusia.<sup>22,23,24,25</sup>



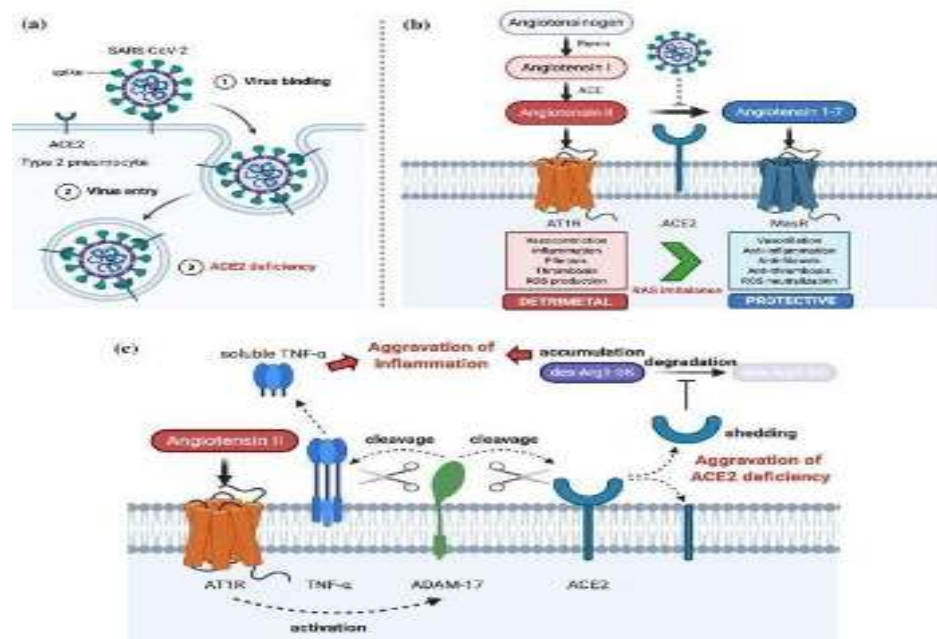
**Gambar 2.4. Patogenesis COVID-19. Tiga fase COVID-19 : Pulmonari, Proinflamasi, Protrombin<sup>26</sup>**

Pada fase paru, SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel alveolar di saluran pernapasan atas dan bawah. Secara umum, sel epitel alveolar terdiri dari pneumosit tipe 1 dan 2. Pneumosit tipe 1 merupakan 95% sel epitel alveolar yang bertanggung jawab untuk pertukaran gas sedangkan pneumosit tipe 2 menghasilkan surfaktan di alveolar yang berfungsi untuk mengurangi ketegangan permukaan paru. SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 sebagai reseptor utama untuk masuk ke sel host, pneumosit 2 menjadi sasaran utama dari virus ini. SARS-CoV-2 menginfeksi sel target host dan menyebabkan pneumonia interstisial dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) melalui kekurangan ACE2 dan ketidakseimbangan *renin-angiotensin system* (RAS).<sup>27,28</sup>

Pada fase pro-inflamasi, sel target yang terinfeksi dan limfosit merespons lebih lanjut infeksi SARS-CoV-2 dengan memproduksi sitokin proinflamasi secara berlebihan yang mengakibatkan *acute lung injury* (ALI) dan badai sitokin melalui peradangan sistemik. Pada fase prothrombotic yang merupakan fase terakhir, agregasi platelet dan trombosis yang menyebar menimbulkan koagulopati dan *multi-organ failure* (MOF) pada tahap akhir pasien COVID-19.<sup>26</sup>

Badai sitokin adalah istilah umum yang pada pelepasan sitokin maladaptif sebagai respons terhadap infeksi dan rangsangan lainnya.

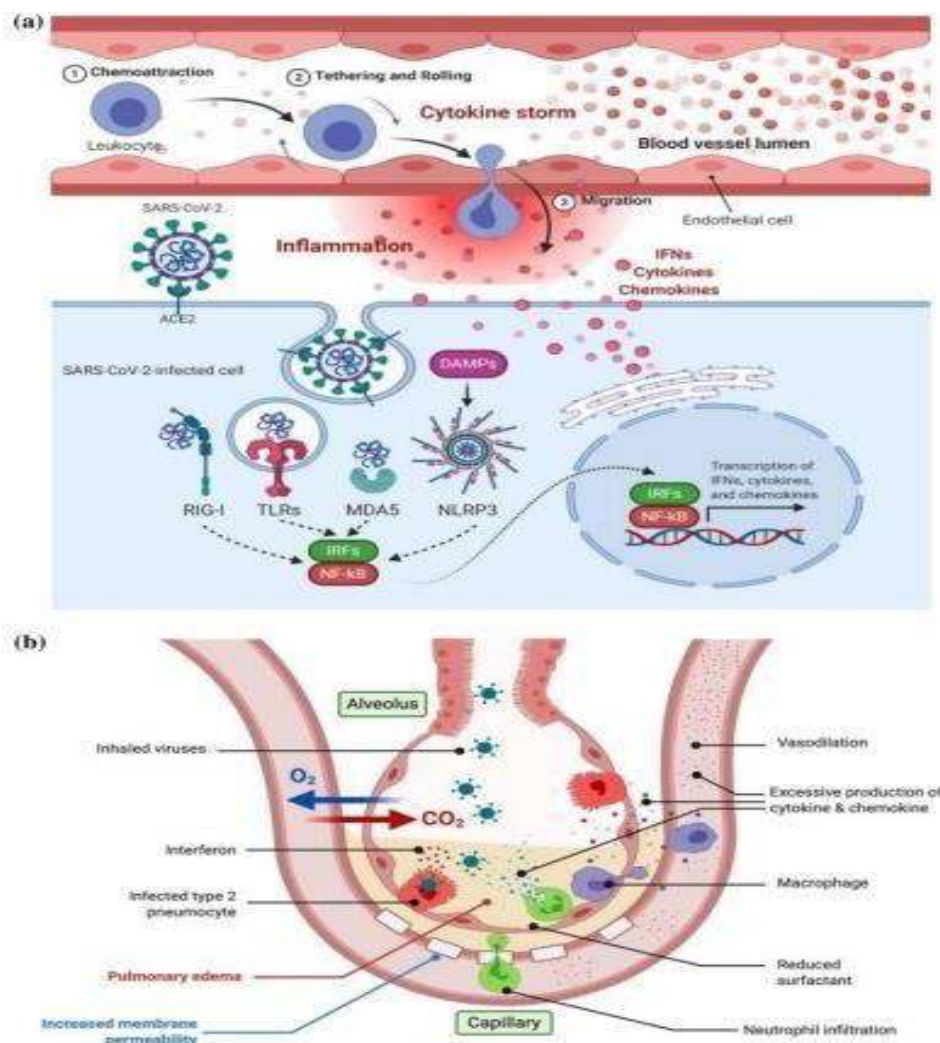
Patogenesis COVID-19 sangat kompleks tetapi mencakup hilangnya kendali regulasi produksi sitokin proinflamasi, baik di tingkat lokal maupun sistemik. Penyakit ini berkembang pesat di berbagai negara dan mengakibatkan angka kematiannya tinggi. Beberapa bukti menunjukkan bahwa selama epidemi COVID-19 keadaan kritis pada beberapa pasien terkait erat dengan pelepasan sitokin yang tidak teratur dan berlebihan.<sup>26,27</sup>



**Gambar 2.5. Patogenesis COVID -19 :Fase Pulmonari<sup>26</sup>**

Setelah entri sel target, reseptor bawaan seperti RIG-I, TLRs, dan MDA5 mengenali motif SARS-CoV-2 RNA. DAMP yang dihasilkan oleh infeksi SARS-CoV-2 dapat dikenal oleh inflamasi NLRP3. Pengenalan reseptor virus ini mengaktifkan faktor transkripsi seperti IRF dan NF-kB, mengaktifkan transkripsi gen target seperti IFN, sitokin, dan kemokin. Sekresi protein ini menginduksi aktivasi endotel dengan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Ini memungkinkan leukosit menyusup ke tempat infeksi. Infeksi SARS-CoV-2 pada pneumosit tipe 2 menyebabkan produksi sitokin berlebih. Hal ini meningkatkan permeabilitas membran dari dinding kapiler di sekitar alveoli yang terinfeksi, mengakibatkan edema paru. Karena edema paru maka pertukaran gas yang terganggu pada pasien

COVID-19. Ini secara klinis dimanifestasikan dalam bentuk dispnea, hipoksemia, dan ARDS. Produksi berlebih sitokin dan badai sitokin menyebabkan efek ekstrapulmoner yang relevan secara klinis pada berbagai organ utama seperti jantung, ginjal, hati, dan usus.<sup>28,29,30</sup>



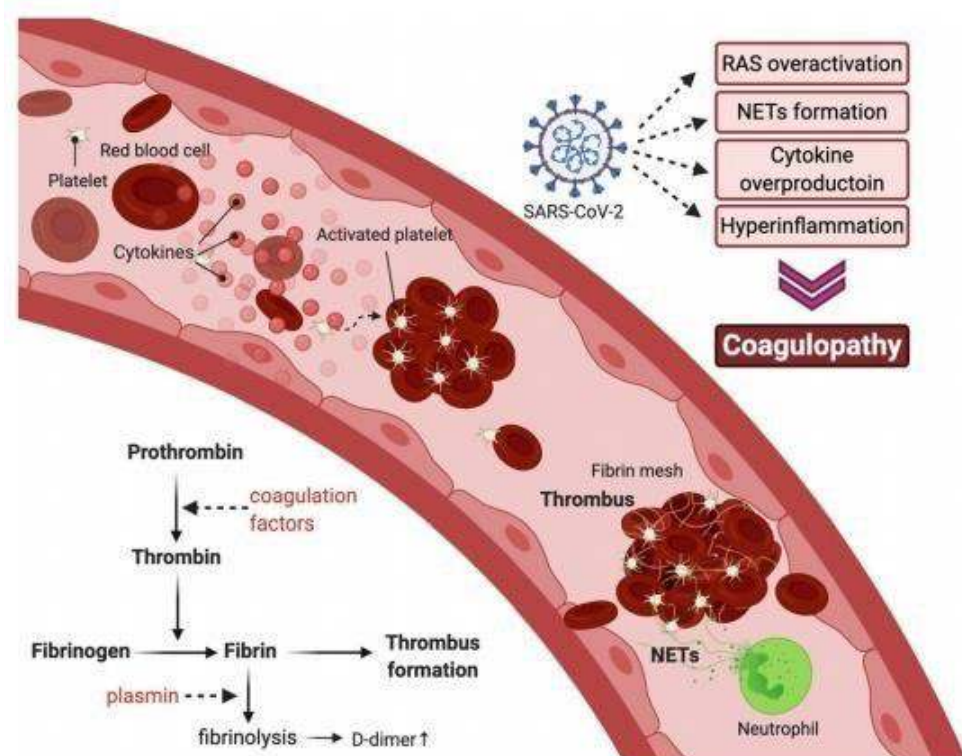
**Gambar 2.6. Patogenesis COVID-19: Fase Pro-inflamasi<sup>26</sup>**

Karena tropisme SARS - CoV - 2 terhadap pneumosit tipe 2, SARS - CoV - 2 dapat berinteraksi dengan area mikrovaskular paru yang luas sehingga SARS - CoV - 2 dapat menginfeksi *pericytes* dan sel perivaskuler yang ada di permukaan abluminal kapal mikro tempat membran basal. Fenomena ini terjadi terutama di jaringan alveolar paru tetapi juga telah

dijelaskan dalam loop kapiler glomerulus, kapiler usus kecil, dan miokardiosit.<sup>28</sup>

Pada fase protrombin, koagulasi adalah mekanisme pertahanan alami yang memperbaiki kerusakan pembuluh darah dan mencegah patogen masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Namun koagulasi yang disregulasi (trombosis) dapat menyebabkan efek patologis yang dapat menghalangi lemak darah sehingga menyebabkan gangguan koagulasi dengan gangguan klinis yang berbahaya. Trombus yang baru dihasilkan akan mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin.<sup>26,27</sup>

Peningkatan trombosis adalah salah satu peristiwa fisiologis yang relevan yang dipicu oleh aktivasi terus menerus. Dari jalur pensinyalan angiotensin II Kekurangan ACE2 dapat semakin memperburuk keadaan protrombotik, yang sudah dirangsang oleh kondisi proinflamatori yang diinduksi dengan infeksi SARS-CoV-2.<sup>26</sup>



**Gambar 2.7. Patogenesis COVID-19 : Fase Protrombin<sup>26</sup>**

### 1.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pada pasien yang terkena infeksi COVID-19 dibagi menjadi 3 yaitu gejala ringan, sedang, dan berat. Gejala muncul setelah 2-14 hari terpapar oleh virus. Gejala klinis utama berupa batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan demam, badan gemetar disertai panas dingin, nyeri otot, sakit kepala, sakit tenggorokan, menurunnya indera perasa dan penciuman.<sup>1</sup>

Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat terjadi perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit didiagnosis, dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien hanya mengalami gejala ringan bahkan tidak disertai dengan demam. Banyak pasien yang memiliki prognosis baik. Namun sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal.<sup>1,9</sup>

Gejala yang timbul pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memiliki komorbid dapat mempersulit proses penyembuhan sehingga dapat mempengaruhi tingkat morbiditas dan mortalitas. Beberapa studi kasus memperkirakan 25% pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki komorbid 60% sampai 90% yang dirawat dirumah sakit. Dilaporkan bahwa hipertensi merupakan komorbid yang paling umum (48%-57% pasien) diikuti dengan penyakit diabetes melitus (17%-34%), penyakit jantung (21%-28%), penyakit paru (4-10%), gagal ginjal kronik (3-13%), karsinoma (6%-8%) dan penyakit hati kronis (<5%).<sup>31,32,33</sup>

Komplikasi pada COVID-19 dapat menyebabkan gangguan pada beberapa organ seperti jantung, otak, paru, hati, ginjal, dan sistem koagulasi. Gangguan pada organ tersebut berupa gagal jantung, aritmia, infark miokard, gangguan hemodinamik, gagal napas, gagal ginjal, dan syok septik. Penyakit akut serebrovaskuler dan ensefalitis juga ditemukan pada pasien COVID-19 dengan gejala berat sekitar 8% dan terdapat

tromboemboli pada pembuluh darah vena dan arteri sekitar 10%-15% pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.<sup>32</sup>

### **2.1.6 Pemeriksaan Penunjang**

#### **1. Pemeriksaan Diagnostik**

Diagnosis pasti dapat dilakukan dengan pemeriksaan RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) yang merupakan uji reaksi berantai polimerase transkripsi untuk mendeteksi kualitatif asam nukleat dari SARS-CoV-2 pada spesimen pernapasan bagian atas dan bawah. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan mengusap bagian nasofaring atau orofaringeal yang dikumpulkan dari setiap individu tanpa gejala atau dicurigai terinfeksi COVID-19.<sup>34</sup>

Hasil positif yang teridentifikasi adanya SARS-CoV-2 umumnya RNA dapat dideteksi pada spesimen pernapasan selama fase akut infeksi. Untuk menentukan status infeksi pasien juga dibutuhkan korelasi klinis dengan riwayat pasien serta informasi diagnostiknya.<sup>34</sup> Pemeriksaan ulang akan dilakukan untuk mengetahui respon terapi yang diberikan kepada pasien. Jika ditemukan adanya perbaikan klinis dan hasil pemeriksaan RT-PCR negatif 2 hari berturut –turut, pasien dapat dinyatakan sembuh.<sup>35</sup>

Jika hasil tes pemeriksaan negatif, hal ini tidak menghalangi kemungkinan adanya infeksi SARS-CoV-2 dan tidak dapat digunakan sebagai keputusan dasar dalam manajemen pasien. Pemeriksaan ulang harus dilakukan dengan pengambilan dan pengujian spesimen pada pernapasan bagian bawah yang sangat direkomendasikan terhadap pasien dengan gejala klinis berat atau progresif.<sup>35</sup> Beberapa hal yang dapat mempengaruhi hasil tes negatif palsu seperti kesalahan dalam teknik pengambilan spesimen, waktu paparan dan sumber spesimen.

#### **2. Pencitraan**

Foto toraks dan *computed tomography scan* (CT scan) toraks digunakan sebagai modalitas pencitraan utama. Pemeriksaan foto toraks pada setiap pasien didapatkan gambaran yang berbeda-beda karena



dipengaruhi oleh perjalanan klinis pasien. Hasil foto toraks pada pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 terdapat gambaran seperti *opasifikasi ground-glass*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelektasis. Pemeriksaan foto toraks untuk beberapa kasus kurang sensitif dibandingkan dengan CT-scan dikarenakan terdapat 40% kasus yang tidak ditemukan kelainan pada foto toraks.<sup>36,37</sup>

Setelah dikaji terdapat tanda utama pada CT scan toraks adalah *opasifikasi ground-glass* (88%) dengan atau tanpa konsolidasi sesuai dengan pneumonia viral. Kondisi pada paru cenderung bilateral (87,5%), multilobular (78,8%) dan lebih sering pada lobus inferior dengan distribusi lebih perifer (76%). Penebalan septum, penebalan pleura, bronkiektasis dan keterlibatan pada subpleural tidak banyak ditemukan.<sup>38</sup>

## 2.2 Rasio Limfosit Neutrofil

Leukosit disebut juga sel darah putih. Leukosit merupakan unit yang bergerak dari sistem pelindung tubuh. Leukosit terbentuk sebagian di sumsum tulang (granulosit dan monosit dan beberapa limfosit) dan sebagian di jaringan getah bening (limfosit dan sel plasma). Setelah pembentukan, leukosit ditransportasikan dalam darah ke berbagai bagian tubuh di mana leukosit tersebut dibutuhkan.<sup>39</sup>

Terdapat enam jenis sel darah putih atau leukosit di dalam darah. Sel darah putih itu adalah neutrofil polimorfonuklear, eosinofil polimorfonuklear, basofil polimorfonuklear, monosit, limfosit, dan kadang-kadang sel plasma. Selain itu, ada sejumlah besar trombosit yang merupakan fragmen dari jenis sel lain yang mirip dengan sel darah putih yang ditemukan di sumsum tulang yaitu megakariosit.<sup>40</sup>

Peradangan adalah proses penerimaan leukosit dan protein plasma dari darah, akumulasi sel darah putih di jaringan, dan aktivasi sel darah putih untuk menghancurkan mikroba. Banyak dari reaksi ini melibatkan sitokin yang diproduksi oleh sel dendritik, makrofag, dan jenis sel lainnya selama reaksi imun bawaan. Leukosit utama yang terlibat dalam peradangan

adalah fagosit, neutrofil (yang memiliki masa hidup pendek di jaringan) dan monosit (yang berkembang menjadi makrofag jaringan). Fagosit menelan mikroba dan sel mati dan menghancurkannya di vesikula intraseluler.<sup>41</sup>

**Tabel 2.1. Jumlah normal leukosit<sup>41,42</sup>**

	Konsentrasi %	Nilai Normal
Leukosit		4.00-11.0 x 10 <sup>9</sup> /L
Neutrofil	60-70%	2.5-7.5 x 10 <sup>9</sup> /L
Eosinofil	1-4%	0.04-0.4 x 10 <sup>9</sup> /L
Basofil	0,25-0,5%	0.01-0.1 x 10 <sup>9</sup> /L
Limfosit	25-33%	1,5-3,5 x 10 <sup>9</sup> /L
Monosit	2-6%	0,2-0,8 x 10 <sup>9</sup> /L

Neutrofil penting dalam respons imunitas. Sementara limfosit memiliki peran penting dalam respons inflamasi. Dengan demikian peningkatan NLR mencerminkan ketidakseimbangan respons inflamasi dan dapat dianggap sebagai indikator kemungkinan keparahan penyakit pada penyakit menular seperti sepsis dan bakteremia.<sup>43</sup>

### 2.2.1 Neutrofil

Neutrofil disebut leukosit polimorfonuklear. Neutrofil merupakan salah satu sel darah putih paling banyak bersirkulasi dan memediasi fase paling awal dari reaksi inflamasi. Neutrofil bersirkulasi sebagai sel berbentuk bola berdiameter sekitar 12 hingga 15  $\mu\text{m}$  dengan banyak proyeksi membran. Inti neutrofil tersegmentasi menjadi tiga hingga lima lobulus yang terhubung. Oleh karena itu disebut sebagai leukosit polimorfonuklear. Sitoplasma terdapat dua jenis granul. Mayoritasnya disebut granul spesifik, diisi dengan enzim seperti lisozim, kolagenase, dan elastase.<sup>40,44</sup>

Granul ini tidak terwarnai kuat dengan pewarna basa atau asam (hematoksilin dan eosin, masing-masing) yang membedakan granul neutrofil dari dua jenis granulosit yang bersirkulasi yang disebut basofil dan eosinofil. Sisa dari granul neutrofil disebut granul azurofilik. Granul

azurofilik merupakan lisosom yang mengandung enzim dan zat mikrobisidal lainnya, termasuk *defensins* dan *cathelicidins*.<sup>40</sup>

Neutrofil diproduksi di sumsum tulang dan muncul dari prekursor yang juga menghasilkan fagosit mononuklear. Pembentukan neutrofil dirangsang oleh faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF). Pada manusia dewasa neutrofil dihasilkan lebih dari  $1 \times 10^{11}$  per hari yang masing-masing bersirkulasi dalam darah selama berjam-jam atau beberapa hari. Neutrofil dapat bermigrasi ke tempat yang terkena infeksi dengan cepat setelah masuknya mikroba. Setelah memasuki jaringan, neutrofil hanya berfungsi selama 1 sampai beberapa hari lalu mati.<sup>40</sup>

### 2.2.2 Limfosit

Limfosit merupakan sel unik kekebalan adaptif. Limfosit adalah satu-satunya sel dalam tubuh yang mengekspresikan reseptor antigen yang terdistribusi secara klonal, masing-masing spesifik untuk determinan antigenik yang berbeda. Setiap klon limfosit T dan B mengekspresikan reseptor antigen dengan spesifisitas tunggal yang berbeda dari spesifisitas reseptor di klon lainnya. Reseptor antigen dari limfosit ini didistribusikan secara klonal.<sup>40</sup>

Jumlah total limfosit pada orang dewasa yang sehat adalah sekitar  $5 \times 10^{11}$ . Dari jumlah tersebut, sebanyak  $\pm 2\%$  di dalam darah,  $\pm 4\%$  di kulit,  $\pm 10\%$  di sumsum tulang,  $\pm 15\%$  di jaringan limfoid mukosa saluran pencernaan dan pernapasan, serta  $\pm 65\%$  di organ limfoid (terutama limpa dan kelenjar getah bening).<sup>40</sup>

Patogenesis pengurangan limfosit pada COVID-19 mungkin dapat dibuktikan oleh penelitian tentang infeksi beta-CoV serupa lainnya, termasuk SARS-CoV dan MERS-CoV. Limfosit T perifer, baik CD4+ dan CD8+, secara cepat dapat berkurang pada infeksi SARS-CoV akut secara hipotetis karena sekuestrasi limfosit di organ target tertentu. Meskipun MERS-CoV dan SARS-CoV secara struktural serupa, mereka mengikat reseptor yang berbeda untuk memfasilitasi masuknya. SARS-CoV

menempel pada ACE2 untuk masuk ke sel inang, sedangkan MERS-CoV menempel pada reseptor yang berbeda yaitu *dipeptidyl peptidase 4* (DPP4).<sup>40</sup>

Meskipun mekanisme kurangnya limfosit yang signifikan pada COVID-19 yang parah masih belum jelas, ada hipotesis selain infiltrasi dan sekuestrasi limfosit di paru-paru, saluran pencernaan, dan atau jaringan limfoid: (1) limfosit sebagai reseptor ACE2 dan mungkin menjadi target langsung infeksi SARS-CoV-2, dan (2) peningkatan sitokin pro-inflamasi pada COVID-19, terutama IL-6, dapat memicu pengurangan limfosit lebih lanjut.<sup>40</sup>

### 2.2.3 Pengukuran NLR

NLR diukur dengan cara membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit. NLR dapat menjadi indikator inflamasi sistemik karena neutrofil dan limfosit dianggap signifikan dalam imunologi tumor dan inflamasi. Peradangan memiliki peran penting dalam proliferasi, angiogenesis, dan metastasis sel kanker dan penting dalam perkembangan dan penyebaran penyakit. Bahkan ketika jumlah sel darah putih dalam keadaan normal, NLR telah terbukti berperan sebagai prediktor untuk prognosis proses inflamasi kronis dan akut.<sup>45</sup>

NLR dapat dihitung menggunakan jumlah atau persentase sel absolut, seperti:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Jumlah Neutrofil (sel/mm}^3\text{)}}{\text{Jumlah Limfosit (sel/mm}^3\text{)}} = \frac{\text{Rasio Neutrofil (\% sel/mm}^3\text{)}}{\text{Rasio Limfosit (\% sel/mm}^3\text{)}}$$

**Gambar 2.8. Rumus NLR**<sup>46</sup>

Interpretasi NLR tergantung pada konteks klinis. NLR normal kira-kira 1-3. Ketika NLR berkisar 6-9 menunjukkan stres ringan (misalnya pasien dengan apendisitis tanpa komplikasi). Pasien yang sedang kritis seringkali memiliki NLR  $\pm 9$  atau lebih tinggi (terkadang mencapai nilai mendekati 100).<sup>46</sup>

Nilai NLR akan berbeda, dengan metode yang berbeda, pada populasi yang berbeda (bersifat kanker atau bukan) dan banyak juga literatur yang membahas hal tersebut. Dan terakhir, tidak ada nilai universal yang tersedia saat ini. Oleh karena itu, diperlukan penelitian nilai referensi dalam penggunaan penanda ini.<sup>47</sup>

Nilai NLR yang meningkat disebabkan oleh respon inflamasi dan memiliki hubungan yang sangat signifikan dengan tingkat keparahan penyakit dan memprediksi prognosis yang buruk serta memprediksi tingkat kematian pada pasien COVID-19. NLR digunakan sebagai prediktor independen pada pasien COVID-19 dalam keadaan kritis. Namun ada penelitian yang telah menemukan bahwa kontribusi NLR tidak signifikan terhadap kematian pada pasien COVID-19.

Meskipun hal tersebut dinyatakan, umumnya disetujui bahwa NLR dapat digunakan sebagai sinyal peringatan dini adanya perburukan pada pasien COVID-19. NLR yang meningkat selalu diikuti dengan peningkatan D-dimer dan CRP pada pasien COVID-19.<sup>5,7</sup> Oleh karena itu, NLR merupakan langkah penting dalam penanganan pasien COVID-19.

### 2.3 *C-reactive Protein*

*C-reactive protein* (CRP) merupakan protein fase akut yang disintesis oleh hepatosit terutama di hati tetapi juga disintesis oleh sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit, dan adiposit. CRP sebagai respon awal terhadap sitokin pro-inflamasi selama terjadinya proses inflamasi. CRP termasuk dalam family *pentraxins* dan terdapat setidaknya dua bentuk konformasi dengan bentuk yang berbeda yaitu CRP pentamerik (pCRP) dan CRP monomer (mCRP). Studi menunjukkan bahwa pCRP memiliki sifat pro-inflamasi dan anti inflamasi sedangkan mCRP memberikan respon pro-inflamasi yang kuat pada sel endotel leukosit dan trombosit dan dapat memperkuat respon inflamasi. CRP dianggap sebagai biomarker pada pasien yang mengalami inflamasi akut. Peningkatan CRP pada fase awal

terbukti berguna untuk mengukur kondisi kronis peradangan dan kerusakan jaringan yang berat.<sup>48,49</sup>

Dari parameter klinis, CRP dijadikan sebagai prediktor penting yang akan berubah secara signifikan pada pasien terinfeksi COVID-19 yang parah. Dalam darah konsentrasi CRP yang normal <10 mg/L dan meningkat dengan cepat dalam waktu 6-8 jam dengan puncak waktu yaitu 48 jam dari onset penyakit. Waktu paruhnya 19 jam dan akan menurun ketika inflamasi pada fase akhir dan pasien telah sembuh. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi CRP ditemukan dengan kadar rata-rata 20-50 mg/L pada pasien COVID-19. Peningkatan kadar CRP diamati hingga 86% pada pasien COVID-19 yang parah. Pasien yang meninggal karena COVID-19 memiliki kadar CRP yang meningkat 10 kali lipat lebih tinggi dari normal.<sup>48,49</sup>

Pasien dengan saturasi oksigen rendah memiliki nilai CRP yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien yang memiliki saturasi oksigen tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pasien yang kritis mengalami kerusakan paru-paru yang lebih parah.<sup>49</sup> Peningkatan CRP merupakan penanda dini dalam memprediksi kemungkinan perkembangan penyakit menjadi lebih berat pada pasien COVID-19.<sup>50</sup> Penanda ini dapat membantu para medis untuk mengidentifikasi pengobatan dan perawatan dini pada pasien COVID-19.<sup>5</sup> CRP berhubungan secara signifikan pada derajat keparahan pasien COVID-19.<sup>6</sup> Namun, korelasi kadar CRP pada pasien COVID-19 dari kasus yang ringan menjadi berat perlu dipelajari lebih lanjut dalam studi berskala besar.<sup>48,49</sup>

#### **2.4 D-dimer**

D-dimer berasal dari produk degradasi *cross-linked* fibrin. Oleh karena itu, nilai kadar D-dimer merupakan nilai dari produksi trombin dan aktivasi fibrolisis. Fragmen yang dihasilkan ketika plasmin memotong fibrin untuk memecah gumpalan akan meningkatkan nilai D-dimer plasma. Menariknya, peningkatan kadar D-dimer, waktu protrombin yang lama, dan

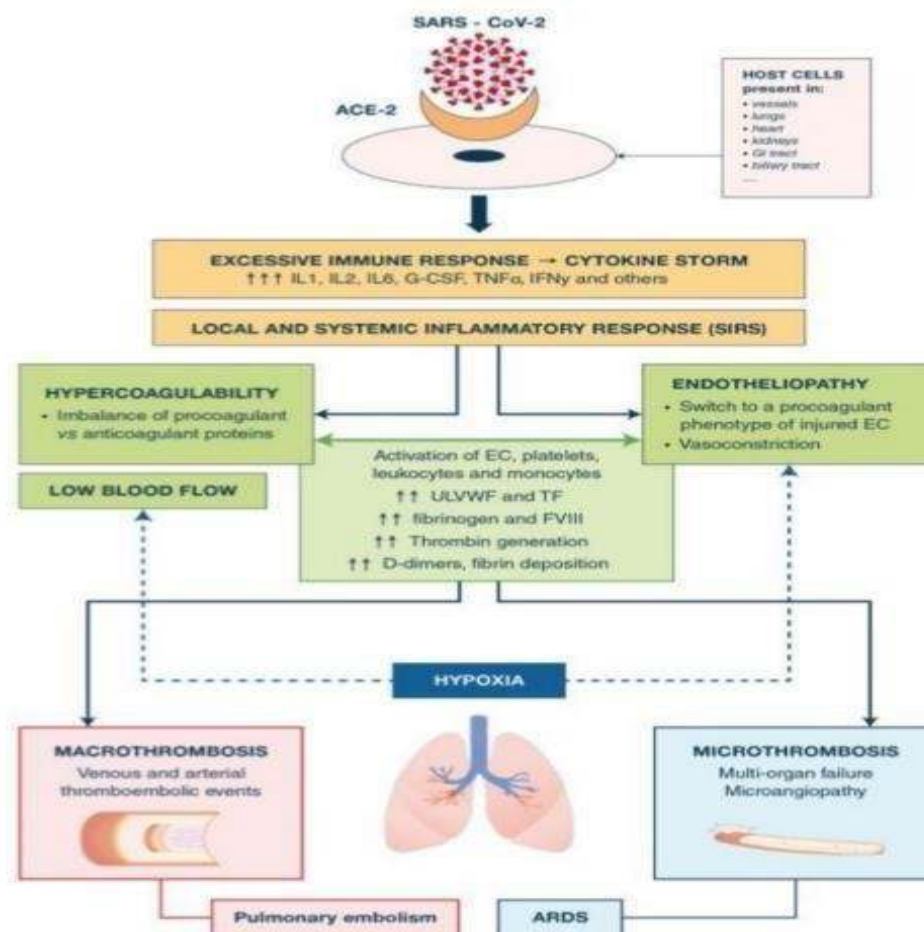
jumlah trombosit yang rendah secara konsisten dilaporkan pada pasien COVID-19. Meskipun pada kasus COVID-19 manifestasi klinis utamanya mengenai sistem respirasi. Namun, pada kasus berat sering sekali terjadi koagulopati dan berhubungan dengan tingkat mortalitas pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19.<sup>6,51</sup>

Adapun nilai normal D-dimer adalah  $<500 \mu\text{g/ml}$ . Secara khusus, peningkatan kadar D-dimer ( $>1 \mu\text{g / L}$ ) sangat terkait dengan peningkatan derajat keparahan penyakit dan kematian pada pasien COVID-19 di rumah sakit. Sekitar 90% pasien pneumonia mengalami peningkatan aktivitas koagulasi dengan kenaikan nilai D-dimer akibat hiperinflamasi. Sehingga peningkatan kadar D-dimer dapat mengindikasikan terjadinya pembekuan darah aktif yang mungkin tidak normal. Level D-dimer dapat digunakan menentukan triase pasien. Pada kasus COVID-19, gangguan koagulasi menyebabkan keadaan protrombin yang meningkatkan risiko terjadinya tromboemboli dan trombosis vena ataupun arteri. Studi melaporkan bahwa kadar D-dimer  $>2,0 \text{ g/ml}$  berkorelasi kuat dengan peningkatan angka kematian pada pasien COVID-19.<sup>51</sup>

#### **2.4.1 Patogenesis Peningkatan D-dimer pada COVID-19**

ACE2 adalah reseptor utama SARS-CoV-2. ACE2 diekspresikan di sel epitel alveolus paru-paru, terutama sel alveolus tipe 2.<sup>52</sup> Infeksi COVID-19 menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus sehingga menginfiltrasi sel-sel inflamasi yang menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , dan sebagainya). Pada kasus berat, Respon ini dapat berlebihan sehingga menyebabkan badai sitokin sistemik yang menimbulkan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Respon inflamasi yang sistemik dapat mengakibatkan jejas endotel (endoteliopati) sistemik dan hiperkoagulasi sehingga meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis yang sistemik. Jejas endotel yang teraktivasi akan menempel monosit, neutrofil, trombosit, dan mikropartikel yang akan menginisiasi kaskade koagulasi

sehingga diproduksi trombin dalam jumlah berlebih dan menyebabkan hiperkoagulasi.<sup>53</sup>

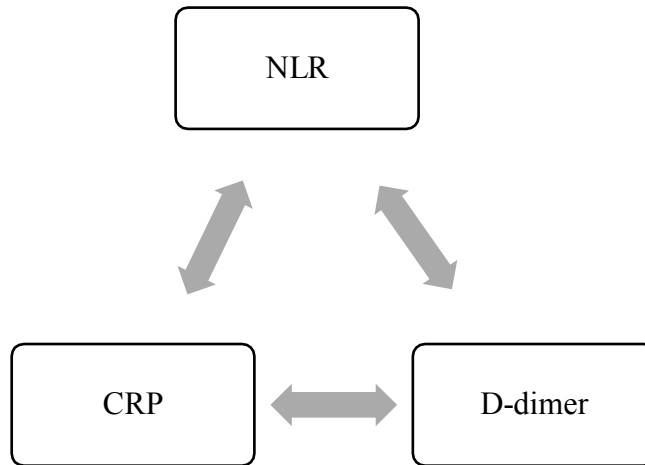


**Gambar 2.9. Patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19<sup>53</sup>**

Pada kasus COVID-19 dapat mempengaruhi sistem hemostasis dan hematopoiesis secara signifikan. Biomarker pada gangguan koagulasi pada kasus COVID-19 meliputi peningkatan konsentrasi D-dimer, pemanjangan *prothrombin time* (PT), peningkatan fibrinogen, dan trombositopenia. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan terjadinya trombosis. Peningkatan D-dimer sering sekali ditemukan pada kasus COVID-19 yang berat dan salah satu prediktor ARDS, prognosis, dan kematian.<sup>52,53,54</sup>



## 2.5 Kerangka Konsep



## **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Desain penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik korelasi observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

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

#### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Hermina yang berlokasi di Jalan Asrama, Sei Sikambing C. II, Kec. Medan Helvetia, Kota Medan, Sumatera Utara.

#### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dimulai pada bulan September 2021- Desember 2021.

### **3.3 Populasi Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

#### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Hermina Medan pada bulan Maret-Juni 2021.

### **3.4 Sampel Penelitian dan Cara Pemilihan Sampel**

#### **3.4.1 Sampel Penelitian**

Sampel penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Hermina pada bulan Maret-Juni 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan *non probability sampling* yaitu teknik *consecutive sampling*.

### 3.5 Estimasi Besar Sampel

Rumus besar sampel yang digunakan untuk penelitian korelatif sesuai dengan tujuan penelitian yaitu analisis pencarian hubungan antar variabel. Rumus yang digunakan yaitu :

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

Keterangan :

$Z\alpha$  : Deviat baku kesalahan tipe 1

Alpha ( $\alpha$ ) : Kesalahan tipe 1 (digunakan 5%)

$Z\beta$  : Deviat baku dari kesalahan tipe 2

Beta ( $\beta$ ) : Kesalahan tipe 2 (digunakan 20%)

Ln : Eksponensial atau log dari bilangan natural (nilai Ln(r) untuk r 0,4 adalah 0,916)

r : Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (r= 0,4)

Koefisien korelasi *pearson* (r) :

$$r = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{\sqrt{(n \sum X^2 - (\sum X)^2)(n \sum Y^2 - (\sum Y)^2)}}$$

Keterangan :

$X_1$  : Variabel *independen* (CRP)

Y : Variabel *dependen* (NLR)

n : Jumlah sampel (20 orang)

Maka  $r_{X_1Y}$  yaitu 0,33

$X_2$  : Variabel *independen* (D-dimer)

Y : Variabel *dependen* (NLR)

n : Jumlah sampel (20 orang)

Maka  $r_{X_2Y}$  yaitu 0,44

$X_1$  : Variabel *independen* (CRP)

$X_2$  : Variable *independent* (D-dimer)

n : Jumlah sampel (20 orang)

Maka  $r_{X_1X_2}$  yaitu 0,58

Koefisien korelasi dari variabel *dependen* (NLR) dengan variabel *independen* (CRP dan D-dimer). Menurut Sugiyono :

$$R_{y.x_1x_2} = \sqrt{\frac{r^2_{yx_1} + r^2_{yx_2} - 2r_{yx_1} r_{yx_2} r_{x_1x_2}}{1 - r^2_{x_1x_2}}}$$

Maka  $r_{Y.X_1X_2}$  yaitu 0,4

Berdasarkan rumus tersebut dengan ketentuan nilai seperti yang tertera, didapatkan hasil 46,7 atau jumlah sampel penelitian sekitar 47 orang.

### 3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

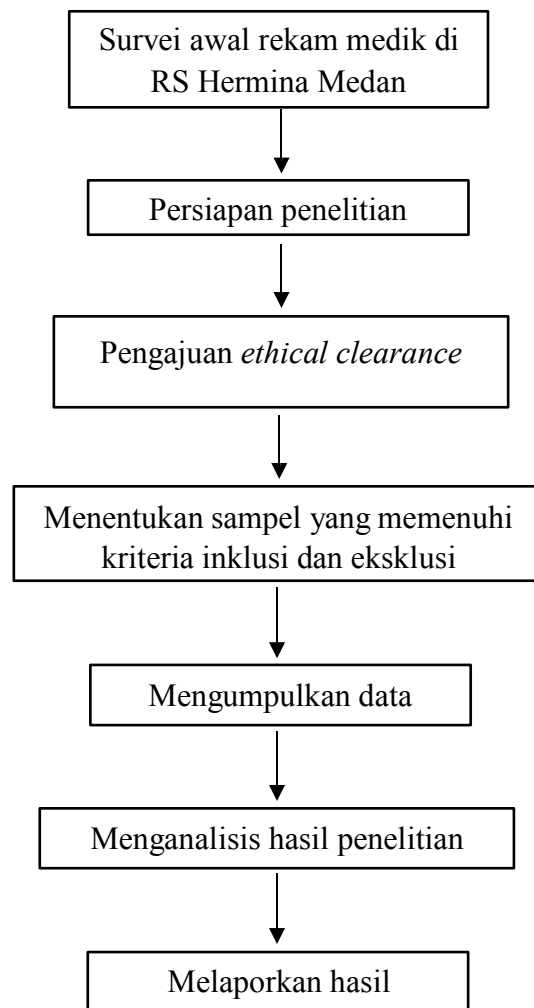
#### 3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR.
2. Pasien dengan data rekam medik yang lengkap seperti nama, umur, jenis kelamin, dan tes laboratorium (hitung jenis leukosit, CRP, dan D-dimer).

#### 3.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang memiliki komorbid seperti kanker, dislipidemia, penyakit tiroid, penyakit paru, penyakit ginjal, dan penyakit hati.

### 3.7 Prosedur Kerja



### 3.7 Identifikasi Variabel

1. Variabel *Dependen* : - Rasio Neutrofil Limfosit (NLR)
2. Variabel *Independen* : -Nilai *C-reactive protein* (CRP)  
-D-dimer

### 3.9 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pasien terkonfirmasi COVID-19	Pasien yang telah melakukan pemeriksaan RT-PCR	Rekam medik	RT-PCR	Positif	
Tes laboratorium	Pemeriksaan penunjang seperti hitung jenis leukosit, nilai CRP, dan nilai D-dimer yang lengkap	Rekam medik			
Komorbid	Riwayat penyakit yang dimiliki pasien sebelum di diagnosis terkena COVID-19 seperti kanker, dyslipidemia, penyakit paru, penyakit hati, dan penyakit ginjal	Rekam medik			
Rasio Neutrofil Limfosit	Perbandingan nilai neutrofil dengan limfosit	Rekam medik (Pemeriksaan laboratorium)	Pemeriksaan leukosit dilakukan dengan rumus pembagian persentase jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit	Nilai normal : 1-3	Rasio
<i>C-reactive Protein</i>	Protein akut yang disintesis oleh hepatosit hati sebagai respon awal terhadap inflamasi.	Rekam medik (Pemeriksaan laboratorium)	Milligram/Liter (mg/L)	Nilai normal <5,0	Rasio
D-dimer	Produk akhir degenerasi <i>cross-linked</i> fibrin oleh aktivitas kerja plasmin dalam sistem fibrinolitik dan digunakan untuk pemeriksaan trombosis.	Rekam medik (Pemeriksaan laboratorium)	Milligram/mililiter (mg/ml)	Nilai normal <500	Rasio
Nilai korelasi	Nilai interpretasi hasil r (koefisien korelasi) untuk menunjukkan kekuatan korelasi antar variabel				

### 3.10 Analisa Data

1. Data yang dikumpulkan akan dikelompokkan kemudian dianalisis dengan menggunakan program statistik SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*)
2. Data deskriptif disajikan dalam tabel distribusi frekuensi dalam bentuk persentase
3. Sebelum dilakukan analisis, dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*. Uji Hipotesis menggunakan uji korelasi *pearson* dengan koefisien korelasi 0,4. Apabila diperoleh data yang tidak berdistribusi normal dan tidak homogen, maka dilakukan analisis data dengan uji *spearman*.
4. Digunakan uji bivariat *Spearman* antara NLR dengan CRP, NLR dengan D-dimer, Dan CRP dengan D-dimer.