

**JUMLAH NEUTROFIL, LIMFOSIT, DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Derinda Ayu Prameswari

185070101111016

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2021

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

NEUTROFIL, LIMFOSIT DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (NLR) SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19

Oleh:

Derinda Ayu Prameswari

NIM 185070101111016

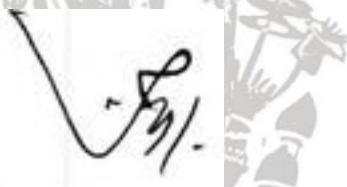
Telah diuji pada

Hari: Jumat

Tanggal 15 Oktober 2021

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



dr. lin Noor Chozin, Sp.P(K)

NIP. 197109202014102002

Pembimbing-I/Penguji-II



dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K)

NIP. 197308171999032001

Pembimbing-II/Penguji-III



Dr. Dewi Indiatari, Sp.PD

NIK. 2016098304192001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,



dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Derinda Ayu Prameswari

NIM : 185070101111016

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis benar-benar karya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini hasil plagiat karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 30 September 2021

Yang membuat pernyataan,

Derinda Ayu Prameswari

NIM. 185070101111016

ABSTRAK

Prameswari, Derinda Ayu. 2021. *Neutrofil, Limfosit Dan Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) sebagai Prediktor Mortalitas Pada Pasien Covid-19*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K) (2) dr. Dewi Indriastari, Sp.PD

Latar Belakang : *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. COVID-19 ditransmisikan melalui droplet menyebabkan penularan terjadi dengan cepat dan meluas. COVID-19 menginfeksi manusia diperantarai oleh reseptor ACE-2 yang mengakibatkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) hingga kematian. Sehingga diperlukan penanganan yang tepat untuk menekan angka kematian pada kasus COVID-19. Identifikasi biomarker yang bersirkulasi dapat mewakili status inflamasi yang merupakan prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19. Biomarker neutrofil, limfosit, dan NLR dapat digunakan sebagai diduga dapat memprediksi terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19. Biomarker-biomarker tersebut merupakan penghitungan sederhana yang tertera pada pemeriksaan hematologi, menjadikan biomarker lebih praktis untuk memprediksi terjadinya mortalitas dibandingkan APACHE II dan SOFA.

Tujuan : Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah neutrofil, limfosit dan NLR dapat memprediksi terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan cohort retrospective mengenai neutrofil, limfosit, dan rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19.

Kesimpulan : NLR pada pasien non-survivor COVID-19 akan mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan pasien tidak terkonfirmasi COVID-19, sehingga parameter NLR dapat digunakan sebagai parameter untuk memprediksi terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19 dengan nilai sensitifitas 75% dan spesifisitas 60%. Neutrofil dapat memprediksi mortalitas pasien COVID-19 dengan nilai yang lebih rendah dibandingkan NLR. Limfosit memiliki nilai prediktor mortalitas yang kurang baik pada pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, SARS-COV-2, Pemeriksaan Hematologi, Prediktor Mortalitas

ABSTRACT

Prameswari, Derinda Ayu. 2021. *Neutrophil, Lymphocyte and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) as Predictors of Mortality in Covid-19 Patients*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K) (2) dr. Dewi Indiatari, Sp.PD

Background : Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. COVID-19 is transmitted from one individual to another through droplets causing transmission to occur quickly and widely. COVID-19 infects humans mediated by the ACE-2 receptor which causes Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) to death. Therefore, proper handling is needed to reduce the mortality rate in COVID-19 cases. Identification of circulating biomarkers may represent inflammatory status which is a potential predictor for the prognosis of COVID-19 patients. Neutrophil, lymphocyte, and NLR biomarkers can be used as predictors of mortality in COVID-19 patients. These biomarkers are simple calculations listed on hematological examinations, making them more practical to use to predict mortality than APACHE II and SOFA.

Objective: The purpose of this study was to determine whether neutrophils, lymphocytes and NLR can predict the occurrence of mortality in COVID-19 patients.

Methods: This study used an analytical observational design with a retrospective cohort approach regarding neutrophils, lymphocytes, and neutrophil-lymphocyte ratios as predictors of mortality in COVID-19 patients.

Conclusion: NLR in non-survivor COVID-19 patients will experience a significant increase compared to patients without confirmed COVID-19, so the NLR parameter can be used as a parameter to predict mortality in COVID-19 patients with a sensitivity value of 75% and specificity 60%. Neutrophils can predict mortality of COVID-19 patients with lower values than NLR. Lymphocytes have poor predictive value of mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, Hematology Examination, Mortality Predict



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	8
1.1 Latar Belakang	8
1.2 Rumusan Masalah	11
1.3 Tujuan Penelitian	12
1.3.1 Tujuan Umum	12
1.3.2 Tujuan Khusus	12
1.4 Manfaat Penelitian	12
1.4.1 Manfaat Teoritis	12
1.4.2 Manfaat Praktis	13
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	14
2.1 Covid-19	14
2.1.1 Definisi	14
2.1.2 Epidemiologi	14
2.1.3 Nomenklatur SARS-CoV-2	15
2.1.4 Patogenesis	17



2.1.5	Manifestasi Klinis.....	19
2.1.6	Diagnosis.....	23
2.1.7	Komplikasi.....	26
2.2	Rasio Neutrofil Limfosit	27
2.2.1	Definisi.....	27
2.2.2	NLR dan Covid-19.....	29
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....		31
3.1	Kerangka Konsep.....	31
3.2	Hipotesis Penelitian.....	33
BAB 4 METODE PENELITIAN		34
4.1	Rancangan Penelitian	34
4.2	Populasi dan Subjek Penelitian.....	34
4.2.1	Populasi Penelitian.....	34
4.2.2	Subjek Penelitian.....	34
4.2.3	Kriteria Inklusi.....	34
4.2.4	Kriteria eksklusi	35
4.2.5	Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel.....	35
4.2.6	Jumlah Subjek.....	35
4.3	Tempat dan Waktu Penelitian	36
4.4	Variabel Penelitian	36
4.4.1	Variabel Bebas (Independent).....	36
4.4.2	Variabel Tergantung (Dependent).....	36
4.5	Instrumen Penelitian.....	36
4.6	Definisi Operasional.....	37
4.7	Prosedur Penelitian.....	37

4.7.1	Perizinan dan penumpulan subjek	37
4.7.2	Penelitian NLR	38
4.8	Alur Penelitian	39
4.9	Analisis Data	39
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....		41
5.1	Hasil Penelitian.....	41
5.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	41
5.2	Analisis Data	45
5.2.1	Uji Normalitas Data.....	45
5.2.2	Uji Mann-Whitney	46
5.2.3	Uji Korelasi Spearman.....	46
5.2.4	Hasil Analisa ROC, Cut-Off dan, Relative Risk	46
BAB 6 PEMBAHASAN.....		50
6.1	Pembahasan	50
6.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	50
6.1.2	Hubungan Neutrofil dengan Mortalitas Pasien COVID-19	53
6.1.3	Hubungan Limfosit dengan Mortalitas Pasien COVID-19	55
6.1.4	Hubungan NLR dengan Mortalitas Pasien COVID-19	56
6.2	Implikasi Penelitian.....	57
6.3	Keterbatasan Penelitian	58
BAB 7 KESIMPULAN		59
7.1	Kesimpulan.....	59
7.2	Saran	59
DAFTAR PUSTAKA.....		61
LAMPIRAN.....		71



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria gejala klinis dan manifestasi klinis yang berhubungan dengan infeksi Covid-19	20
Tabel 4.1 Tabel Definisi Operasional	37
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Jenis Kelamin (n = 70) ..	42
Tabel 5.2 Tabel Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Nilai Median Neutrofil, Limfosit, Dan NLR	44
Tabel 5.3 Hasil AUC dan RR berdasarkan cut off statistik	48
Tabel 5.4 Hasil AUC dan RR berdasarkan cut off klinis	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gambaran Mikroskopis SARS-CoV-2.....	16
Gambar 2.2 Skema Perjalanan Penyakit COVID-19.....	23
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	31
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	39
Gambar 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia.....	41
Gambar 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin.....	42
Gambar 5.3 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Gejala Klinis Pasien.....	43
Gambar 5.4 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Komorbid Pasien.....	43
Gambar 5.5 Grafik Nilai Median Neutrofil dan Limfosit Pada Pasien Survivor dan Non-Survivor COVID-19.....	44
Gambar 5.6 Grafik Nilai Median NLR Pada Pasien Survivor dan Non-Survivor COVID-19.....	45
Gambar 5.7 Kurva ROC NLR, Neutrofil dan Limfosit Terhadap Mortalitas.....	47
Gambar 5.8 Titik Potong Sensitifitas dan Spesifisitas Neutrofil.....	47
Gambar 5.9 Titik Potong Sensitifitas dan Spesifisitas NLR.....	48

DAFTAR SINGKATAN

COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.</i>
NLR	: <i>Neutrophil to lymphocyte ratio</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
TNF α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>
IFN γ	: <i>Interferon gamma</i>
LED	: <i>Laju endap darah</i>
ARDS	: <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
SARS	: <i>Severe acute respiratory syndrome</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
ACE2	: <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
CT scan	: <i>Computed tomography scan</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage fluid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
ADCC	: <i>Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell</i>
RT-PCR	: <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada awal Desember 2019 di kota Wuhan, China dilaporkan beberapa kasus pneumonia akut dengan etiologi yang tidak diketahui. Pada bulan Januari 2020, peristiwa ini diidentifikasi sebagai virus Corona baru, yang sementara diberi label *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pada bulan Februari 2020, WHO (*World Health Organization*) mengemukakan nama baru dari penyakit ini sebagai *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit yang ditransmisikan melalui kontak dan *droplets* dari individu satu ke individu lainnya.

Penyebaran penyakit ini sangat cepat, yang menjadikannya global pandemi, dan menurut data WHO sampai dengan 27 September 2020, pandemi ini telah menjangkit hampir seluruh negara dengan total kasus lebih dari 32 juta kasus terkonfirmasi dengan lebih dari 990 ribu angka kematian (WHO, 2020). Pandemi ini telah menjadi kasus yang cukup serius di dunia dan menyerang berbagai sektor, khususnya di Indonesia. Di sektor kesehatan kita menjumpai banyak sekali dampak negatif dari pandemi ini, yang cukup signifikan adalah tingginya angka mortalitas akibat COVID-19.

Terlebih per tanggal 26 September 2020, IDI (Ikatan Dokter Indonesia) mendata terdapat 123 orang dokter meninggal akibat COVID-19, tentunya

hal tersebut membuat sektor kesehatan terlihat semakin berantakan dalam upaya menangani COVID -19 (CNN Indonesia, 2020)

Angka mortalitas akibat COVID-19 di Indonesia per tanggal 27 September 2020 telah mencapai lebih dari 10 ribu jiwa dan masih terus bertambah (WHO, 2020). Oleh karena itu penting adanya integrasi antara pemerintah, masyarakat, juga tenaga kesehatan dan harus dilaksanakan sesuai dengan kewenangan masing-masing. Disisi lain, menjadi garda terdepan tidaklah mudah karena COVID-19 merupakan wabah baru yang minim informasi mengenai *early warning sign* sehingga keterlambatan diagnosis sering terjadi mengakibatkan keadaan pasien semakin memburuk hingga akhirnya meninggal. Hal tersebut merupakan salah satu penyebab tingginya angka mortalitas COVID-19 di Indonesia.

Penanganan yang tepat sangat dibutuhkan untuk mengatasi pandemi ini agar tidak menyebabkan meningkatnya angka mortalitas akibat pandemi COVID-19, salah satu penanganannya adalah identifikasi menggunakan *biomarker* yang memungkinkan mendapatkan diagnosis yang cepat. Respons imun adaptif yang lemah merupakan salah satu faktor terjadinya respons inflamasi yang parah, sehingga membuat keseimbangan respons imun terganggu. Oleh sebab itu, *biomarker* yang bersirkulasi dapat mewakili status inflamasi, serta status imun juga merupakan prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19 (Yang et al., 2020). Beberapa *biomarker* seperti, Jumlah sel darah putih perifer (WBC), rasio *neutrofil limfosit* (NLR), turunan rasio NLR (d-NLR, jumlah neutrofil dibagi hasil hitung WBC

dikurangi jumlah neutrofil), rasio *thrombosit-to-limfosit* (PLR) dan rasio *limfosit-to-monosit* (LMR) adalah indikator dari respon inflamasi sistematis yang diteliti secara luas sebagai prediktor yang berguna untuk prognosis pasien dengan pneumonia virus (Yang et al., 2020). *Biomarker* didapatkan dari pemeriksaan laboratorium khususnya pemeriksaan darah lengkap, hal ini berperan penting dalam pemilahan pasien COVID-19, mulai dari penapisan, diagnosis, pemberian terapi yang tepat, penentuan prognosis hingga surveilans (Yusra and Pangestu, 2020).

Peradangan memainkan peran dalam pengembangan COVID-19 dan kemungkinan merupakan faktor penting dalam prognosinya. Respons imun bawaan terhadap infeksi pernafasan ditandai dengan masuknya neutrofil ke paru-paru, terutama alveolus. Namun, infiltrasi neutrofil tingkat tinggi dapat menyebabkan kerusakan jaringan kolateral, stasis vaskular dan sitotoksitas (Tatum et al., 2020). Pada penelitian lampau didapati pelepasan sitokin yang berkelanjutan menyebabkan apoptosis limfosit yang meluas, sehingga terjadi lymphopenia (Li et al., 2019). Pada penelitian baru-baru ini, kadar neutrofil yang tinggi dalam sirkulasi telah ditunjukkan pada pasien COVID-19, serta pada beberapa meta-analisis dari 660 total pasien dilaporkan adanya limfopenia dilebih dari 40% kasus COVID-19 (Tatum et al., 2020). NLR yang tidak seimbang dapat dijadikan indikasi perkembangan inflamasi yang parah, menyebabkan adanya komplikasi berat pada pasien COVID-19 seperti sepsis, *Multiple Organ Dysfunction*

Syndrome (MODS), dan *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS) (Rodriguez-Morales et al., 2020).

Hasil penelitian ini mempertahankan kemampuan prognostik yang ditunjukkan sebelumnya dari rasio neutrofil terhadap limfosit dalam populasi pasien yang belum dijelajahi. Tindakan ini memberi dokter alat sederhana dan mudah diperoleh untuk memfasilitasi prognostikasi yang akurat pada pasien COVID-19. Sistem penilaian keparahan penyakit lain yang dikenal dan mapan serta prediktor hasil pasien seperti *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) dan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) terlalu rumit dan tidak praktis untuk penggunaan rutin atau sedikit kegunaan klinis pada fase akut. Sebaliknya, NLR tidak menambahkan biaya, merupakan penghitungan sederhana dan hampir real-time menggunakan nilai lab rutin, dan dapat digunakan sedini mungkin sejak presentasi pasien, menjadikan NLR aset klinis yang praktis dan berharga (Tatum et al., 2020).

Untuk itu diperlukan penelitian mengenai NLR yang digunakan untuk memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah NLR dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui performa neutrofil, limfosit, dan NLR sebagai biomarker untuk memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSSA Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan neutrofil, limfosit, dan NLR antara pasien survivor dan non-survivor COVID-19.
2. Mengetahui hubungan antara neutrofil, limfosit, dan NLR antara pasien survivor dan non-survivor COVID-19.
3. Mengetahui nilai *cut off* neutrofil, limfosit, dan NLR pada analisis ROC pada pasien COVID-19.
4. Menganalisis *relative risk* neutrofil, limfosit, dan NLR dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasar dari latar belakang dan rumusan masalah yang telah ada, maka penelitian dilakukan agar dapat memiliki manfaat baik secara teoritis maupun praktis.

1.4.1 Manfaat Teoritis

- Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu dasar dalam pengembangan penelitian ilmiah selanjutnya, baik untuk mahasiswa maupun civitas akademika di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan untuk kemajuan ilmu kedokteran yang berkaitan dengan NLR sebagai biomarker untuk memprediksi mortalitas pada pasien Covid-19

1.4.2 Manfaat Praktis

- Hasil penelitian ini diharapkan menjadi bahan masukan bagi tenaga kesehatan dalam tatalaksana Covid-19.
- Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah bagi masyarakat tentang NLR sebagai biomarker untuk memprediksi mortalitas pasien Covid-19.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Covid-19

2.1.1 Definisi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, di mana pelaporan pertama terjadi di Wuhan, Tiongkok pada akhir bulan Desember 2019 (Kemenkes RI, 2020). SARS-CoV-2 termasuk pada virus *ribonucleid acid (RNA)* yang merupakan virus corona jenis baru. Virus ini diketahui satu kelompok dengan virus corona etiologi dari *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* dan *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)*. Penyakit ini menyerang sistem pernapasan yang ditularkan dengan cepat dari manusia ke manusia melalui droplet dan kontak dengan virus yang terkandung dalam droplet (Kemenkes RI, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Menurut data WHO hingga 8 November 2020, jumlah kasus infeksi Covid-19 terkonfirmasi mencapai 49.106.931 kasus. Sejak awal kemunculan kasus pada bulan Desember 2019, di Cina setiap hari terjadi peningkatan kasus terkonfirmasi hingga puncaknya pada Februari 2020 yang membuat Cina menjadi negara dengan kasus terkonfirmasi paling tinggi. Namun hingga 8 November 2020, kasus terbanyak terdapat di Amerika dengan kasus terkonfirmasi mencapai 9.504.758 kasus, diikuti oleh India dengan 8.462.080 kasus dan Brazil 5.590.025 kasus.

Dilansir dari Gugus Tugas Percepatan penanganan COVID-19, per tanggal 27 Oktober 2021 kasus COVID-19 telah mencapai 4.241.809 jumlah kasus positif dengan jumlah kasus sembuh sejumlah 4.085.775 (96,3%). Tingkat mortalitas

yang diakibatkan oleh COVID-19 telah mencapai jumlah kasus 143.299 (3,4%).

Lonjakan kasus yang terjadi di Indonesia disebabkan adanya gelombang kedua dengan jeda 3 bulan setelah lonjakan dunia. Diketahui saat gelombang dua COVID-19 bulan Juni-Juli lalu rumah sakit penuh hingga banyaknya yang meninggal (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 RI, 2021).

Berdasarkan data yang terdapat umur pasien yang terinfeksi COVID-19 mulai dari usia 30 hari hingga 89 tahun. Menurut laporan 138 kasus di Kota Wuhan, didapatkan rentang usia 37–78 tahun dengan rerata 56 tahun (42-68 tahun) tetapi pasien rawat ICU lebih tua (median 66 tahun (57-78 tahun) dibandingkan rawat non-ICU (37-62 tahun) dan 54,3% laki-laki. Laporan 13 pasien terkonfirmasi COVID-19 di luar Kota Wuhan menunjukkan umur lebih muda dengan median 34 tahun (34-48 tahun) dan 77% laki laki (Handayani et al., 2020).

2.1.3 Nomenklatur SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 merupakan Virus berkapsul, partikel simetris ikosahedral, berdiameter sekitar 80–220 nm yang mengandung genom RNA rantai tunggal positif, dan tidak tersegmentasi berukuran sekitar 26–32 kb (Helmy et al., 2020).

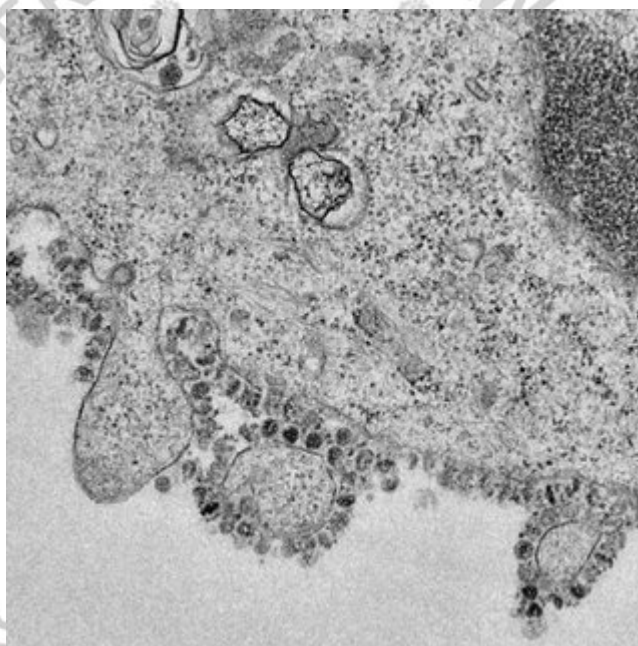
Coronaviruses (CoVs) adalah salah satu kelompok virus terbesar yang termasuk dalam ordo *Nidovirales*, subordo *Cornidovirineae*, dan famili *Coronaviridae*.

Corona dalam bahasa Latin berarti mahkota, dan nama ini dikaitkan dengan virus karena adanya proyeksi lonjakan dari selubung virus yang membuatnya berbentuk

mahkota di bawah mikroskop elektron. Berikut ini merupakan taksonomi SARS-CoV-2 menurut ICTV diakses November, 2020 :

Kingdom	<i>Othornavirae</i>
Filum	<i>Pisuviricota</i>
Kelas	<i>Pisoniviricetes</i>

Ordo	Nidovirales
Subordo	Cornidovirineae
Famili	Coronaviridae
Subfamili	Orthocoronavirinae
Genus	Betacoronavirus
Subgenus	Sarbecovirus
Species	SARS-CoV-2



Gambar 2.1 Gambaran Mikroskopis SARS-CoV-2

Keterangan : Gambar mikroskop dari sel yang terinfeksi *coronavirus*, tumbuh dalam kultur di Universitas Hong Kong (Chhikara, B. S., et al., 2020)

Coronavirus ini memiliki 4 genus, yaitu alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, dan deltacoronavirus. Coronavirus ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan dan manusia. Sebelum adanya COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (alphacoronavirus), HCoV-OC43 (betacoronavirus), HCoV-NL63 (alphacoronavirus), HCoV-HKU1 (betacoronavirus), SARS-CoV (betacoronavirus),

dan MERS-CoV (betacoronavirus). *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama dari etiologi Covid-19 sebagai SARS-CoV-2 karena hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini termasuk dalam subgenus yang sama dengan virus etiologi dari wabah SARS pada 2002-2004 lalu, yaitu *Sarbecovirus* (Helmy et al., 2020).

2.1.4 Patogenesis

Periode inkubasi Covid-19 antara 3-14 hari. Tanda awal berupa kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun, gejala belum terdapat gejala yang jelas. Berikutnya, virus menyebar melalui aliran darah, menuju organ yang mengekspresikan ACE2, gejala ringan mulai terasa. Pada hari keempat sampai ketujuh gejala awal, kondisi sudah tampak buruk, ditandai dengan timbulnya sesak, penurunan limfosit, dan lesi di paru yang memburuk. Bilamana fase tersebut tidak tertangani dengan adekuat akan menimbulkan *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS), sepsis, serta komplikasi berat lainnya hingga menyebabkan kematian. Akan tetapi terdapat hubungan antara prognosis pasien dengan usia (>70 tahun), komorbiditas seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis, hipertensi dan obesitas (Di Gennaro et al., 2020).

SARS-CoV-2 dapat masuk melalui membran mukosa, khususnya mukosa nasal dan laring, selanjutnya masuk ke paru-paru melalui traktus respiratorius. Berikutnya virus akan menyerang target organ terutama yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzym 2* (ACE2). Gen reseptor ACE2 banyak terdapat paru-paru, jantung sistem saraf pusat, sistem renal, dan traktus gastrointestinal (Di Gennaro et al., 2020).

Virus memasuki sel target difasilitasi oleh protein S yang terdapat pada virus. Protein S akan berikatan dengan reseptor inang dan menjadi jalan masuk virus

ke dalam sel. Setelah terjadi ikatan, protease pada inang akan memecah protein

S virus sehingga terjadi fusi peptida dan memfasilitasi virus untuk masuk ke dalam sel inang. Masuknya virus ke sel inang menyebabkan efek sitopatik dan kerusakan silia yang menyebabkan kematian sel (Handayani, D., 2020).

Kejadian awal respons imun disebabkan oleh aktivasi reseptor pengenal pola yang diekspresikan sel inang. sensor tersebut tidak diaktivasi oleh materi dari virus, namun diaktivasi oleh sel-sel yang rusak akibat infeksi virus. Aktifnya sensor tersebut mengakibatkan mulainya sinyal lanjutan sehingga menstimulasi produksi interferon (IFN) dan memicu aktivasi sel CD8+, sel *Natural Killer* (NK), dan makrofag, yang bertujuan sebagai proteksi (HARTATI, J., 2020).

Infeksi virus dapat menghasilkan reaksi imun berlebih pada sel inang sehingga menyebabkan “badai sitokin”. Badai sitokin adalah terjadinya reaksi inflamasi berlebih yang mana produksi sitokin menjadi cepat dan menghasilkan sitokin dalam jumlah yang besar sebagai respons dari suatu inflamasi. Pada kasus Covid-19, terdapat penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun *innate* dikarenakan blokade oleh protein non-struktural virus sehingga terjadi aktivasi makrofag dan limfosit yang menyebabkan melonjaknya sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF α , IL-8, MCP-1, IL-1 β , CCL2, CCL5, dan interferon) yang cepat. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Oleh sebab itu, terjadi infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru sehingga terjadi kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan tersebut mengakibatkan terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ yang dapat berujung pada kematian (Di Gennaro et al., 2020; HARTATI, J., 2020).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala-gejala yang dialami oleh pasien Covid-19 biasanya bersifat ringan serta muncul secara progresif. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan adanya gejala atau biasa yang disebut asimtomatik. Gejala paling umum pada pasien Covid-19 adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Sering pula didapati beberapa pasien mengalami rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman atau ruam kulit (Kemenkes RI, 2020).

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan fatigue. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C (Huang et al., 2020).

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, gejala sedang, gejala berat/pneumonia berat, kritis (Tabel 2.1). Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, fatigue, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah (Huang et al., 2020). Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: frekuensi pernapasan >30x/menit, distress

pernapasan berat, saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Gambar 2.2

menunjukkan perjalanan penyakit pada pasien COVID-19 yang berat dan onset terjadinya gejala dari beberapa laporan (Huang et al., 2020; Susilo et al., 2020).

Tabel 2.1 Kriteria gejala klinis dan manifestasi klinis yang berhubungan dengan infeksi Covid-19

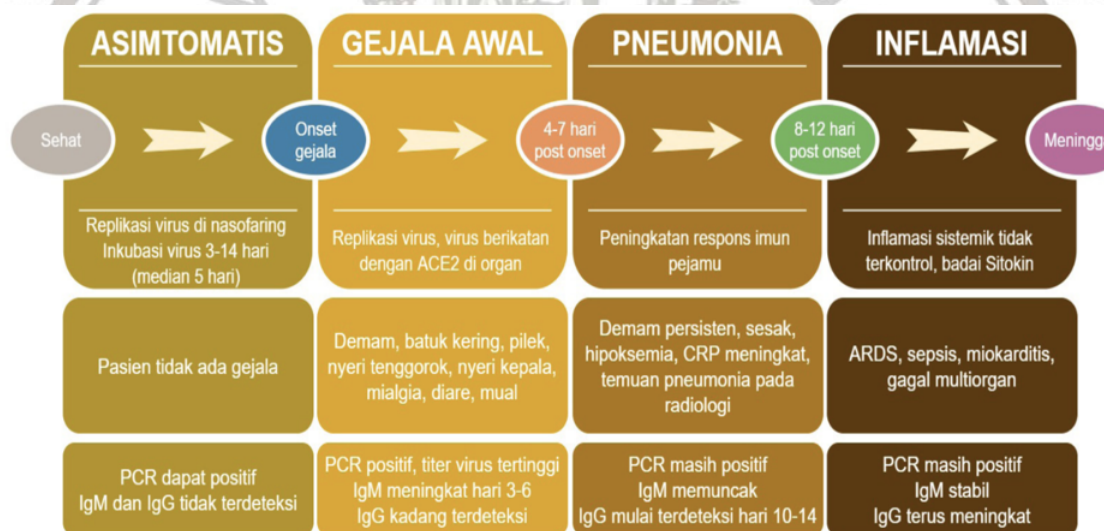
Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa gejala (Asimptomatik)	Tidak ada gejala klinis	Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.
Gejala ringan	Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia.	Gejala yang muncul seperti demam, batuk, 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.
Gejala sedang	Tanda klinis pneumonia	Remaja dan Dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas

		cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan Anak-anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat : usia < 2 bulan, $\geq 60x$/menit; usia 2–11 bulan, $\geq 50x$/menit ; usia 1–5 tahun, $\geq 40x$/menit ; usia > 5 tahun, $\geq 30x$/menit.
Gejala berat	Pneumonia berat / ISPA berat	Pasien remaja atau dewasa pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan. Pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini: - Sianosis sentral atau $SpO_2 < 93\%$ - Distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat) - Tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusu atau

		minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. - Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea : usia <2 bulan, $\geq 60x/\text{menit}$; usia 2–11 bulan, $\geq 50x/\text{menit}$; usia 1–5 tahun, $\geq 40x/\text{menit}$; usia >5 tahun, $\geq 30x/\text{menit}$
Kritis	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis, dan syok sepsis	Kriteria ARDS Pada Dewasa: - ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau continuous positive airway pressure (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) - ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) - ARDS berat: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) Ketika PaO_2 tidak tersedia, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi)

Perjalanan penyakit diawali dengan masa inkubasi sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan

pasien tidak ditemukan gejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung, gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Gambar 2.2) (Susilo et al., 2020).



Gambar 2.1 Skema Perjalanan Penyakit COVID-19

Keterangan : perjalanan penyakit COVID-19 beserta gejala-gejala klinis yang dialami pasien (Susilo et al., 2020).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis klinis COVID-19 terutama didasarkan pada riwayat epidemiologis, manifestasi klinis dan beberapa pemeriksaan tambahan, seperti deteksi asam nukleat (RT-PCR), CT scan, teknologi identifikasi kekebalan (Point-of-care Testing (POCT) IgM / IgG, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) dan kultur darah. Namun, gejala dan tanda klinis pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 sangat

atipikal, termasuk gejala pernapasan, batuk, demam, dispnea, dan pneumonia virus. Oleh karena itu, pemeriksaan tambahan diperlukan untuk mendiagnosis COVID-19, sama seperti riwayat epidemiologisnya (Xiaowei Li et al., 2020).

Pada anamnesis gejala yang dapat ditemukan yaitu, tiga gejala utama:

demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak.

Tapi perlu dicatat bahwa demam dapat tidak didapatkan pada beberapa keadaan, terutama pada usia geriatri atau pada mereka dengan imunokompromis. Gejala tambahan lainnya yaitu nyeri kepala, nyeri otot, lemas, diare dan batuk darah.

Pada beberapa kondisi dapat terjadi tanda dan gejala infeksi saluran napas akut berat (Severe Acute Respiratory Infection-SARI). Definisi SARI yaitu infeksi saluran napas akut dengan riwayat demam ($\text{suhu} \geq 38^\circ\text{C}$) dan batuk dengan onset dalam 10 hari terakhir serta perlu perawatan di rumah sakit. Tidak adanya demam tidak mengeksklusikan infeksi virus (Burhan et al., 2020).

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tergantung ringan atau beratnya manifestasi klinis. Pada tahap awal kesadaran pasien kompos mentis, dapat juga dijumpai penurunan kesadaran yang ditemukan pada pasien Covid-19 berat.

Pemeriksaan tanda-tanda vital didapatkan peningkatan frekuensi nadi, napas dan suhu, tekanan darah didapati pada batas normal atau dapat menurun.

Pemeriksaan fisik torak didapati retraksi otot pernapasan, fremitus meningkat, redup pada bagian konsolidasi, suara napas bronkovesikuler atau bronkial, atau ronki kasar. Saturasi oksigen dapat normal atau turun. Dapat juga disertai retraksi otot pernapasan (Burhan et al., 2020; Morfi et al., 2020).

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) (Burhan et al., 2020) :

1. Pemeriksaan spesimen saluran napas atas dan bawah

- Saluran napas atas dengan swab tenggorok (nasofaring dan orofaring)
- Saluran napas bawah (sputum, bilasan bronkus, BAL, bila menggunakan endotrakeal tube dapat berupa aspirat endotrakeal)

RT-qPCR adalah metode yang paling umum, efektif dan lugas untuk mendeteksi virus patogen dalam sekresi pernapasan dan darah (Xiaowei Li et al., 2020). Bila tidak terdapat RT-PCR dilakukan pemeriksaan serologi.

2. Pemeriksaan radiologi: foto toraks, CT-scan toraks, USG toraks Pada pencitraan dapat menunjukkan: opasitas bilateral, konsolidasi subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan ground- glass. Pada stage awal, terlihat bayangan multiple plak kecil dengan perubahan interstisial yang jelas menunjukkan di perifer paru dan kemudian berkembang menjadi bayangan multiple ground-glass dan infiltrate di kedua paru. Pada kasus berat, dapat ditemukan konsolidasi paru bahkan "white-lung" dan efusi pleura (jarang).

3. Bronkoskopi

4. Pungsi pleura sesuai kondisi

5. Pemeriksaan kimia darah

- Darah perifer lengkap Leukosit dapat ditemukan normal atau menurun; hitung jenis limfosit menurun. Pada kebanyakan pasien LED dan CRP meningkat.
- Analisis gas darah
- Fungsi hepar (Pada beberapa pasien, enzim liver dan otot meningkat)
- Fungsi ginjal
- Gula darah sewaktu

- Elektrolit
- Faal hemostasis (PT/APTT, d Dimer), pada kasus berat, D-dimer meningkat
- Prokalsitonin (bila dicurigai bakterialis)
- Laktat (Untuk menunjang kecurigaan sepsis)

6. Biakan mikroorganisme dan uji kepekaan dari bahan saluran napas (sputum, bilasan bronkus, cairan pleura) dan darah. Kultur darah untuk bakteri dilakukan, idealnya sebelum terapi antibiotik. Namun, jangan menunda terapi antibiotik dengan menunggu hasil kultur darah)

7. Pemeriksaan feses dan urin (untuk investigasi kemungkinan penularan).

2.1.7 Komplikasi

Usia dan jenis kelamin terbukti memengaruhi tingkat keparahan komplikasi Covid-19. Tingkat rawat inap dan kematian kurang dari 0,1% pada anak-anak tetapi meningkat menjadi 10% atau lebih pada pasien yang lebih tua. Laki-laki lebih mungkin untuk mengembangkan komplikasi yang parah dibandingkan dengan wanita sebagai akibat dari infeksi SARS-CoV-2 (Promislow, 2020). Pasien dengan kanker dan penerima transplantasi organ padat berada pada peningkatan risiko komplikasi Covid-19 yang parah karena status immunosupresi mereka (Azer, 2020).

Komplikasi utama yang dilaporkan pada pasien dengan Covid-19, yaitu :

- Koagulopati, koagulasi intravaskular terutama diseminata, tromboemboli vena, peningkatan D-dimer dan waktu protrombin yang berkepanjangan.
- Edema laring dan radang tenggorokan pada pasien sakit kritis dengan COVID-

- Pneumonia nekrosis akibat superinfeksi yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin-secreting. Superinfeksi ini biasanya berakibat fatal (Duployez et al., 2020).
- Komplikasi kardiovaskular, termasuk perikarditis akut, disfungsi ventrikel kiri, cedera miokard akut (terkait dengan peningkatan serum troponin), aritmia baru atau yang memburuk, dan gagal jantung baru atau yang memburuk
- Gagal pernapasan akut. Sekitar 5% dari pasien COVID-19 memerlukan perawatan di unit perawatan intensif karena mereka mengembangkan penyakit parah yang dipersulit oleh sindrom gangguan pernapasan akut (Kluge and Marx, 2020).
- Sepsis, syok septik, dan kegagalan banyak organ.
- Risiko kematian yang lebih tinggi, terutama pada pasien pria dengan penyakit parah, adanya cedera jantung dan komplikasi jantung, hiperglikemia dan pasien yang menerima kortikosteroid dosis tinggi (Xiaochen Li et al., 2020).
- Pneumonia terkait ventilasi pada hingga 30% pasien yang membutuhkan ventilasi mekanis intensif.
- Emboli paru masif yang dipersulit oleh gagal jantung sisi kanan akut (Ullah et al., 2020).

2.2 Rasio Neutrofil Limfosit

2.2.1 Definisi

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) atau rasio neutrofil-limfosit adalah salah satu parameter yang diperlukan untuk prognosis infeksi, inflamasi dan beberapa jenis kanker. Neutrofil sendiri berfungsi sebagai pertahanan terhadap invasi mikroba atau fagositosis. Sel ini mempunyai peranan penting terhadap diagnosis inflamasi dan infeksi. Sedangkan, Limfosit adalah sel kecil yang bergerak ke

daerah inflamasi. Limfosit juga merupakan sumber imunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh dan memiliki peran untuk melawan infeksi yang disebabkan virus ataupun bakteri (Widihastuti, Y., 2020).

Rasio neutrofil-limfosit merupakan salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistematis yang secara luas digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien dengan pneumonia oleh karena virus. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk (Lagunas-Rangel, 2020). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dan usia secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit. Peningkatan usia dan rasio neutrofil-limfosit dapat dipertimbangkan sebagai biomarker yang independen dalam mengindikasikan *outcome* yang buruk (Yang et al., 2020).

Pemeriksaan hitung leukosit merupakan penandaklasik proses inflamasi. Beberapa tahun terakhir ini, rasio NLR telah menjadi penanda baru inflamasi yang potensial untuk mengetahui adanya inflamasi kronik. Pada inflamasi kronik, hitung neutrofil akan meningkat dan hitung limfosit akan menurun. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa NLR lebih superior dibandingkan hitung leukosit total, hitung neutrofil, atau hitung limfosit sebagai penanda inflamasi karena kurang dipengaruhi oleh berbagai kondisi fisiologis seperti dehidrasi atau aktivitas fisik.

Selain itu, pemeriksaan NLR juga memiliki kelebihan dibandingkan penanda inflamasi yang lain, seperti C-Reactive protein (CRP) atau interleukin, yaitu mudah dilakukan dan murah (Wibisana et al., 2019).

Pada keadaan normal, jumlah neutrofil absolut adalah $1.4-6.5 \times 10^9/L$ dan jumlah limfosit absolut adalah $1.2-3.4 \times 10^9/L$ (Liu et al., 2016). Sehingga didapatkan NLR pada keadaan normal adalah <5 . Sedangkan dalam keadaan

infeksi jumlah neutrofil akan meningkat dan limfosit akan berkurang sehingga NLR akan mengalami peningkatan menjadi >6 (Nugroho et al., 2013). Penelitian Jager et al. pada 2010 tentang hubungan NLR dengan bakteremia menggunakan $7.5 \times 10^9/L$ sebagai batas atas jumlah neutrofil absolut dan $1.0 \times 10^9/L$ sebagai batas bawah jumlah limfosit absolut, sehingga batas NLR pada bakteremia ditetapkan menjadi 10.00 (de Jager et al., 2010). Sedangkan dalam penelitian Yoon et al. tahun 2013 ditemukan batas NLR untuk membedakan diagnosis TB dan pneumonia adalah >7.0 (Yoon et al., 2013).

Rentang nilai normal leukosit menurut *Nelson Textbook of Pediatrics* adalah $6.0-14.0 \times 1,000$ sel/ μL untuk anak usia 1-23 bulan dan $4.0-12.0 \times 1,000$ sel/ μL untuk anak usia 2-9 tahun. Rentang neutrofil bands adalah 150-400 sel/ μL , neutrofil segmen 3,000-5,800 sel/ μL , dan limfosit 1,500-3,000 sel/ μL (Kliegman, 2016). Sedangkan di laboratorium patologi klinik RSSA, hasil tes darah lengkap pasien anak masih menggunakan nilai rujukan yang sama dengan pasien dewasa, yakni $11,70 \times 10^3/\mu L$ untuk leukosit dengan 51-67% neutrofil dan 25-33% limfosit.

2.2.2 NLR dan Covid-19

Inflamasi disebabkan salah satunya oleh karena infeksi. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, dengan demikian hal ini menyebabkan imbalance dari respon imun. Oleh karena itu, biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor yang potensial dalam prognosis dari pasien COVID-19 (Yang et al., 2020).

Rasio neutrofil-limfosit merupakan salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistematis yang secara luas digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien dengan pneumonia oleh karena virus. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit

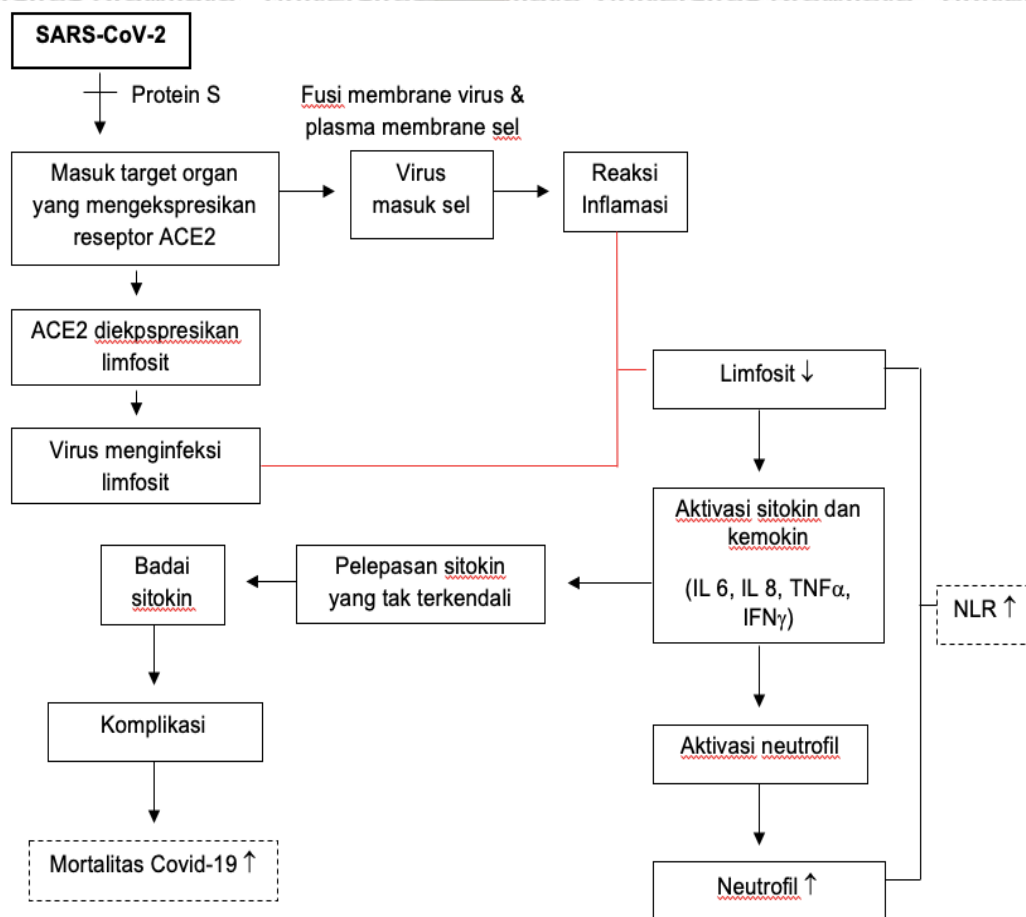
dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk (Lagunas-Rangel, 2020). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dan usia secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit. Peningkatan usia dan rasio neutrofil-limfosit dapat dipertimbangkan sebagai biomarker yang independen dalam mengindikasikan outcome yang buruk (Yang *et al.*, 2020).

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (Reactive Oxygen Species) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, faktor nekrosis tumor, granulocyte colony stimulating factor, dan interferon-gamma factors, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrophil-limfosit memicu progresivitas COVID-19 (Yang *et al.*, 2020).

BAB 3

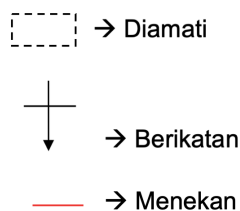
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

Keterangan



SARS-CoV-2 yang merupakan etiologi dari Covid-19 masuk ke tubuh manusia melalui membran mukosa terutama pada mukosa nasal dan laring, lalu virus akan mencapai paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya virus akan menyerang target organ terutama yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) (Di Gennaro et al., 2020).

Virus memasuki sel target difasilitasi oleh protein S yang terdapat pada virus. Protein S akan berikatan dengan reseptor ACE2 dan menjadi jalan masuk virus ke dalam sel. Setelah terjadi ikatan, protease pada inang akan memecah protein S virus sehingga terjadi fusi peptida dan memfasilitasi virus untuk masuk ke dalam sel inang. Masuknya virus ke sel inang menyebabkan efek sitopatik dan kerusakan silia yang menyebabkan kematian sel (Handayani et al., 2020).

Kematian sel mengakibatkan aktivasi dari sitokin seperti IL 6, IL 8, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$. Sitokin akan memicu aktivasi dari neutrofil yang mengakibatkan terjadinya peristiwa neutrofilia (tingginya kadar neutrofil pada darah). Pada lain sisi, pelepasan sitokin yang berkelanjutan dapat menyebabkan apoptosis limfosit yang meluas, mengakibatkan terjadinya peristiwa limfopenia (rendahnya kadar limfosit dalam darah). Selain itu, ACE2 telah dianggap sebagai reseptor utama untuk SARS-CoV-2, yang dapat diekspresikan dalam limfosit, menyebabkan SARS-CoV-2 dapat langsung menginfeksi sel-sel ini, dan pada akhirnya menyebabkan limfopenia, membuat tubuh rentan terhadap invasi bakteri dan mendorong peningkatan neutrofil (neutrofilia). neutrofilia yang paralel dengan limfopenia menjadi ciri COVID-19 (Wang et al., 2020).

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (Reactive Oxygen Species) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari

DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, faktor nekrosis tumor, granulocyte colony stimulating factor, dan interferon-gamma factors, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrophil-limfosit memicu progresivitas COVID-19 (Yang et al., 2020).

Oleh sebab itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit (NLR). NLR meningkat secara signifikan pada pasien yang sakit parah (Lagunas-Rangel et al., 2020). Pada penelitian Liu et al., 2020 telah menunjukkan bahwa NLR bisa menjadi prediktor independen kematian (Liu et al., 2020).

3.2 Hipotesis Penelitian

Neutrofil, limfosit, dan Rasio Neutrofil limfosit (NLR) dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19 di RSSA Malang.

BAB 4**METODE PENELITIAN****4.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cohort retrospective* mengenai neutrofil, limfosit, dan rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang pada bulan November 2020 hingga bulan April 2021. Data sampel merupakan data sekunder yang diambil dari rekam medis pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang.

4.2 Populasi dan Subjek Penelitian**4.2.1 Populasi Penelitian**

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang pada bulan November 2020 hingga bulan April 2021.

4.2.2 Subjek Penelitian

Subjek yang digunakan pada penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang yang memenuhi kriteria inklusi.

4.2.3 Kriteria Inklusi

1. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala (simptomatik) yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR (Kesehatan, 2020).
2. Terdapat hasil uji laboratorium darah lengkap pada rekam medis pasien.

4.2.4 Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan komorbid yang mempengaruhi nilai rasio neutrofil-limfosit seperti infeksi bakteri *Clostridium sp.*, *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* yang menyebabkan neutropenia, AIDS, campak, TB, penggunaan steroid sistemik jangka panjang, obstruksi sirkulasi limfatik, penyakit sistemik berat, SLE, sarcoidosis, terapi sitotoksik atau immunosupresi, gagal jantung kongestif kanan berat yang menyebabkan limfositopenia, pertussis yang menyebabkan limfositosis.

4.2.5 Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini adalah dengan metode “*Consecutive Sampling*”. Pada *consecutive sampling*, semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang dibutuhkan terpenuhi.

4.2.6 Jumlah Subjek

Besar subjek yang dibutuhkan diperoleh dari perhitungan uji korelasi, Menggunakan rumus berikut :

$$n1 = n2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2P(1-P)} + Z\beta\sqrt{P1(1-P1) + P2(1-P2)})^2}{(P1 - P2)^2}$$

Keterangan:

- $n1$ = Besar sampel pasien survive Covid-19 dengan NLR tinggi
- $n2$ = Besar sampel pasien tidak survive Covid-19 dengan NLR tinggi
- N = Jumlah subjek ($n1 + n2$)
- $Z\alpha$ = Nilai Z untuk tingkat kepercayaan 95% (1,96)
- $Z\beta$ = Nilai Z untuk power test 80% (0,84)
- $P1$ = Perkiraan probabilitas pasien covid di dunia (18,4% $\rightarrow$ 0,184) (Li et al., 2019)

- P_2 = Perkiraan probabilitas penderita pasien covid berdasarkan estimasi, (gunakan 0.5 jika tidak diketahui $\rightarrow 0,5$)

- P = Proporsi total $((P_1 + P_2)/2 \rightarrow 0,342)$

$$n_1 = n_2 = \frac{\left\{ 1.96 \sqrt{2(0.342)(1 - 0.342)} + 0.84 \sqrt{0.184(1 - 0.184) + 0.50(1 - 0.50)} \right\}^2}{(0.184 - 0.50)^2}$$

$$= 34.14 \approx 35 \text{ orang}$$

Berdasarkan perhitungan diatas didapatkan jumlah sampel minimal sebanyak 35 sampel pada kelompok kasus dan 35 sampel pada kelompok kontrol, sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan secara keseluruhan adalah 70 sampel.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSSA malang pada November 2020 – April 2021.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas (Independent)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rasio neutrofil-limfosit yang dihitung dengan cara membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut. Skala ukur rasio neutrofil-limfosit adalah numerik.

4.4.2 Variabel Tergantung (Dependent)

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah mortalitas dari pasien COVID-19 yaitu meninggal atau hidup.

4.5 Instrumen Penelitian

1. Rekam medis pasien COVID-19 di RSSA Malang.
2. Program operasi IBM SPSS *Statistics for Windows* ver. 25.

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Tabel Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional
1.	Neutrofil	Jumlah neutrofil absolut didapatkan dari hitung jenis neutrofil dalam ($10^3/\mu\text{L}$) dengan jumlah leukosit dalam ($10^3/\mu\text{L}$).
2.	Limfosit	Jumlah limfosit absolut didapatkan dari hitung jenis limfosit dalam ($10^3/\mu\text{L}$) dengan jumlah leukosit dalam ($10^3/\mu\text{L}$).
3.	NLR	Rasio neutrofil-limfosit dalam penelitian ini didapatkan dari pembagian jumlah neutrofil absolut dalam ($10^3/\mu\text{L}$) dengan jumlah limfosit absolut dalam ($10^3/\mu\text{L}$).
4.	Pasien COVID-19	Pasien dengan tanda dan gejala klinis COVID-19, yang telah dibuktikan terdiagnosis menggunakan metode deteksi molekuler/NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) seperti pemeriksaan RT-PCR.

4.7 Prosedur Penelitian

Secara umum, penelitian ini dibagi menjadi 2 tahap, yaitu tahap perizinan dan pengumpulan subjek serta tahap penelitian NLR yang terdiri dari pemeriksaan darah lengkap dan penghitungan NLR.

4.7.1 Perizinan dan penumpulan subjek

1. Permohonan izin untuk melakukan penelitian dan melihat rekam medik pasien pada RSSA.

2. Pengumpulan subyek penelitian yaitu pasien terkonfirmasi COVID-19 serta meminta informed consent dari pasien untuk diikutsertakan dalam penelitian.

4.7.2 Penelitan NLR

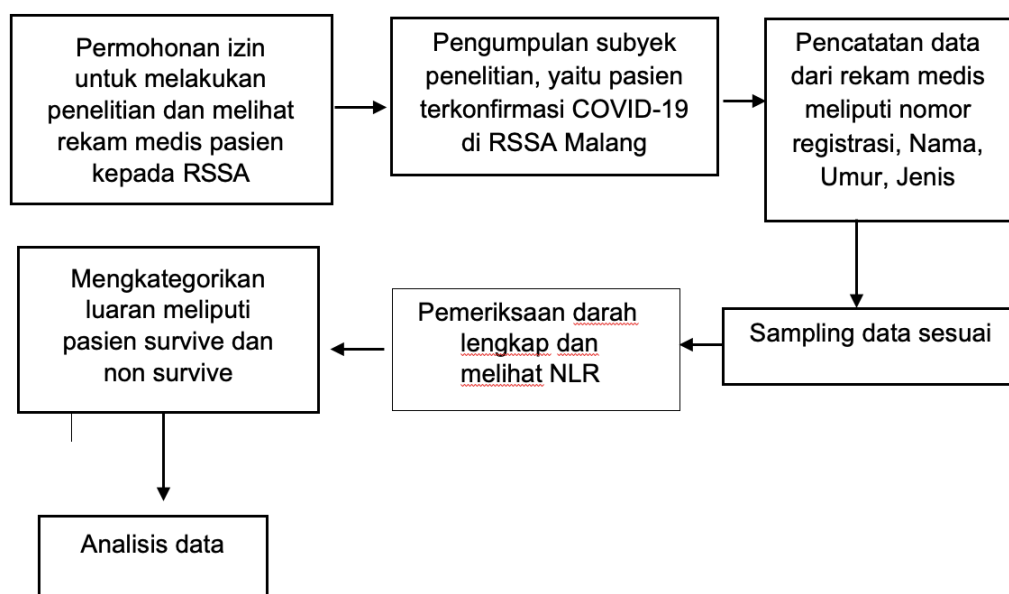
4.7.2.1 Pengambilan Darah

1. Membersihkan area kulit di lokasi pengambilan darah, menggunakan larutan antiseptik.
2. Mengikatkan tali elastis (tourniquet) pada bagian atas lokasi pengambilan darah, agar aliran darah terbedung di area tersebut.
3. Memasukkan jarum ke dalam pembuluh darah vena dan menyedot darah sejumlah yang dibutuhkan, lalu menampungnya di dalam tabung kecil.
4. Menutup luka bekas tusukan jarum dengan perban.
5. Menempelkan label berisi nama dan waktu pengambilan darah pada tabung penampung darah, lalu mengirimkannya ke laboratorium untuk diperiksa.

4.7.2.2 Penghitungan NLR

1. Membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut.

4.8 Alur Penelitian

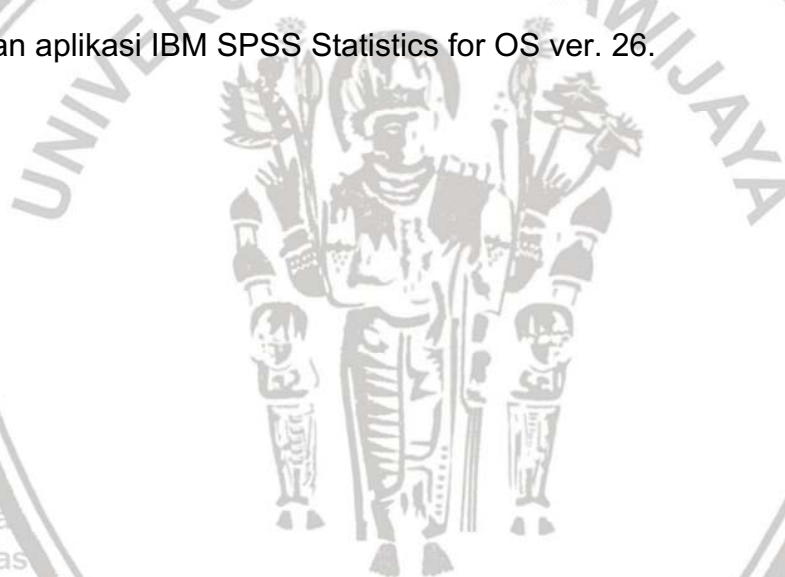


Gambar 3.1 Alur Penelitian

4.9 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini terkait dengan analisis rasio neutrofil-limfosit pada setiap outcome pasien menggunakan software komputer IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26 for OS dengan tingkat signifikansi atau nilai probabilitas 0,05 ($p=0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Outcome (luaran) pasien dikategorikan menjadi pasien survivor dan non-survivor. Uji yang pertama dilakukan yaitu uji normalitas. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov. Selanjutnya dilakukan uji beda untuk mengetahui apakah ada perbedaan NLR yang signifikan pada pasien Covid-19 survive dan non-survive. Apabila distribusi normal, maka selanjutnya dilakukan uji Independent T-Test, bila tidak berdistribusi normal

maka dilakukan uji Mann Whitney. Selanjutnya dilakukan uji korelasi untuk mengetahui hubungan antara neutrofil, limfosit, dan NLR pada pasien Covid-19 survivor dan non-survivor. Apabila distribusi normal, dilakukan Uji Korelasi Pearson, bila distribusi data tidak normal, maka dilakukan Uji Korelasi Spearman. Setelah uji korelasi, maka dilakukan analisis ROC untuk menentukan cut off. Kemudian berdasarkan cut off, dilakukan uji *Chi Square* untuk mendapat *Relative Risk*. Semua uji tersebut dilakukan dengan aplikasi IBM SPSS Statistics for OS ver. 26.



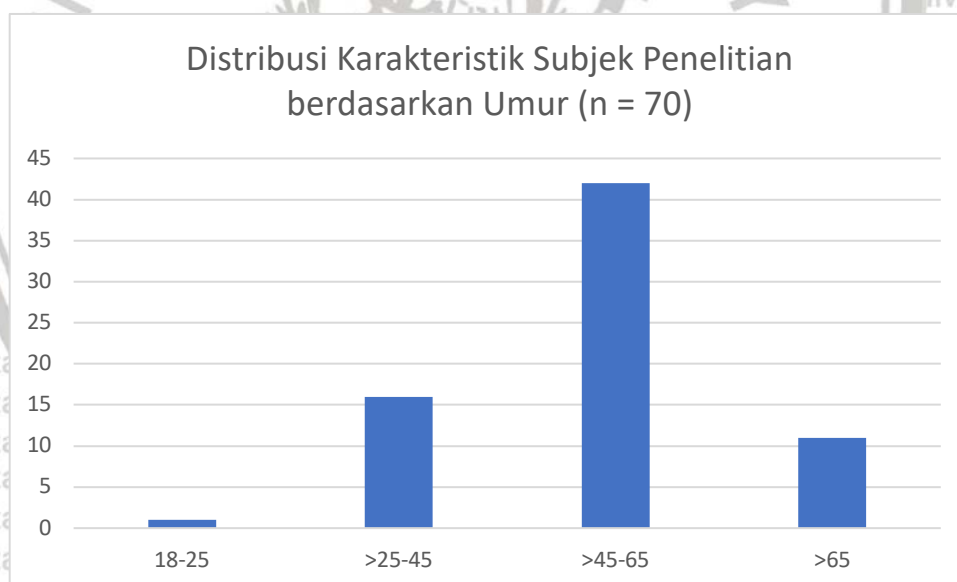
BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

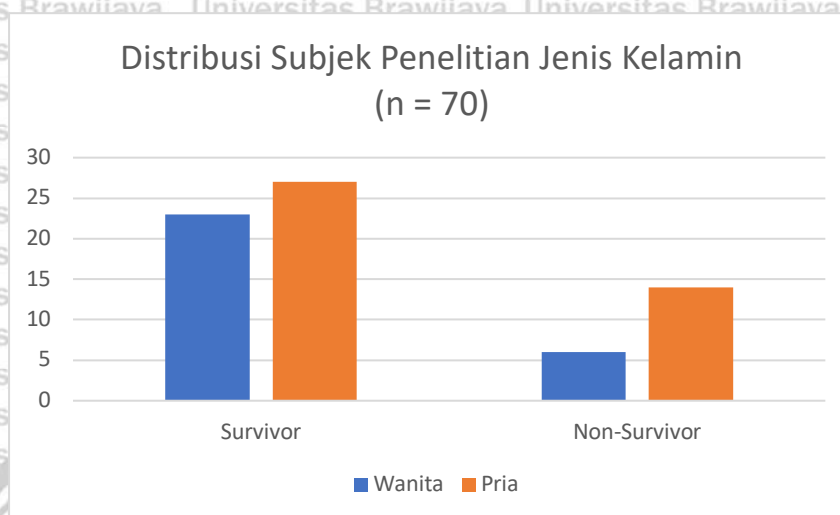
5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional untuk mengetahui hubungan jumlah neutrofil, limfosit, dan NLR dengan luaran pasien COVID 19 di RS Saiful Anwar Malang, periode November 2020 - April 2021. Berdasarkan hasil *consecutive sampling*, didapatkan 70 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.



Gambar 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Gambar 5.1 menunjukkan grafik karakteristik subjek penelitian didominasi oleh pasien dengan usia >45-65. Kemudian usia dengan jumlah terendah adalah pada rentang 18-25 tahun.



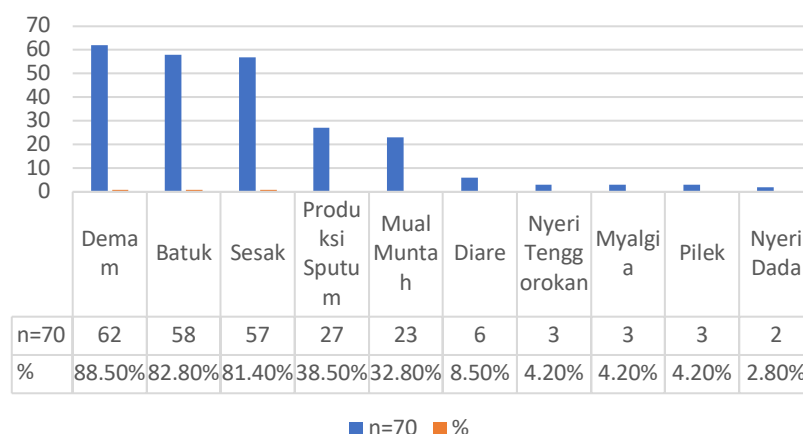
Gambar 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Jenis Kelamin (n = 70)

Karakteristik	Luaran (n = 70)	
	Survivor (n = 50)	Non Survivor (n = 20)
Jenis kelamin (n(%))		
Wanita	23 (46)	6 (30)
Pria	27 (54)	14 (70)

Tabel 5.1 dan Gambar 5.2 menunjukkan laki-laki mendominasi subjek penelitian pada pasien survivor COVID-19 maupun non-survivor. Dengan 27 (54%) pasien pria survivor dan 14 (70%) pasien pria non-survivor.

Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Gejala Klinis Pasien (n = 70)



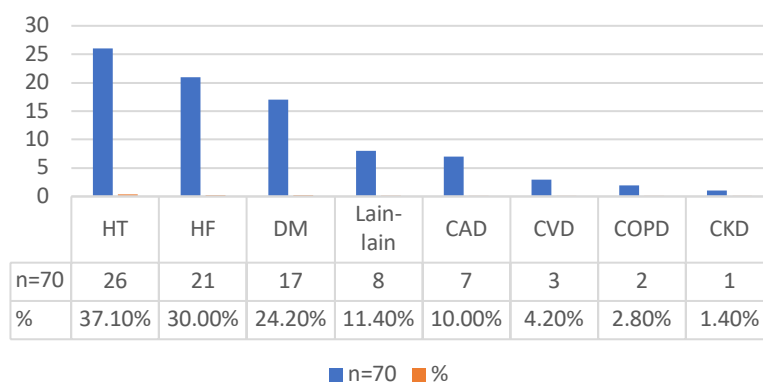
Gambar 5.3 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Gejala Klinis Pasien

Gambar 5.3 menunjukkan bahwa gejala klinis yang dialami pasien COVID-

19 didominasi oleh demam dengan jumlah 62 (88.5%) pasien menderita demam.

Sedangkan gejala klinis paling sedikit adalah nyeri dada yang hanya dialami oleh 2 pasien (2,80%).

Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan komorbid (n=70)



Gambar 5.4 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Komorbid Pasien

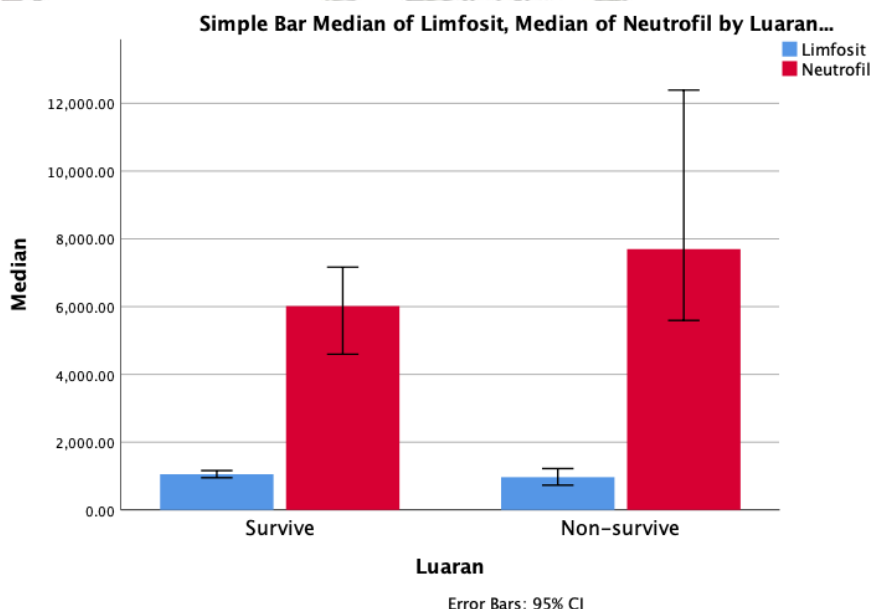
Gambar 5.4 menunjukkan bahwa komorbid paling banyak dari pasien

COVID-19 adalah hipertensi dengan jumlah 26 pasien (37,1%) dan komorbid paling sedikit adalah penyakit ginjal kronis dengan jumlah 1 pasien (1,4%).

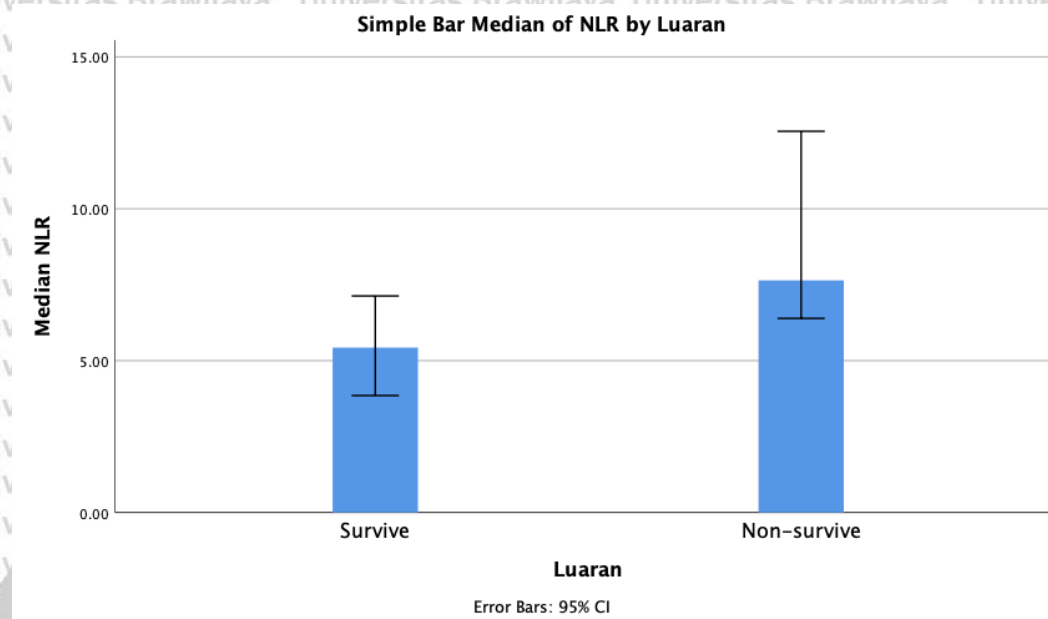
Tabel 5.3 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Neutrofil, Limfosit, dan NLR pada Pasien Survivor dan Non-Survivor COVID-19 (n = 70).

Tabel 5.2 Tabel Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Nilai Median Neutrofil, Limfosit, Dan NLR

Karakteristik	Luaran (n = 70)	
	Survivor Median (min-maks)	Non-Survivor Median (min-maks)
Neutrofil	6015,5 (2117,7 – 26052,4)	7695,5 (2372,5 – 27904,5)
Limfosit	1053,58 (380,4 – 2609,5)	964,9 (428,0 – 1850,0)
NLR	5,43 (1,06 – 31,83)	7,64 (3,48 – 38,16)



Gambar 5.5 Grafik Nilai Median Neutrofil dan Limfosit Pada Pasien Survivor dan Non-Survivor COVID-19



Gambar 5.6 Grafik Nilai Median NLR Pada Pasien Survivor dan Non-Survivor COVID-19

Tabel 5.3, Gambar 5.5 dan Gambar 5.6 menunjukkan nilai median neutrofil pada pasien non-survivor COVID-19 lebih tinggi yaitu 7695,5 (2372,5 – 27904,5), nilai median limfosit pada pasien non-survivor COVID-19 lebih rendah yaitu 964,9 (428,0 – 1850,0), dan nilai median NLR pada pasien non-survivor COVID-19 lebih tinggi yaitu 7,64 (3,48 – 38,16).

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas yang dilakukan adalah uji *Kolmogorov-Smirnov*, karena jumlah data pada penelitian ini lebih dari 50. Dari hasil uji *Kolmogorov-Smirnov*, didapatkan $\text{sig.} = 0,000$ ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi 70 sampel neutrofil, limfosit dan NLR tidak normal (lampiran). Setelah data ditransformasi menggunakan algoritma dan dilakukan uji *Kolmogorov-Smirnov*

ulang, distribusi data tetap tidak normal, sehingga uji beda yang dapat dilakukan selanjutnya adalah uji *Mann-Whitney*, dan uji korelasi yang dapat dilakukan adalah uji korelasi Spearman.

5.2.2 Uji Mann-Whitney

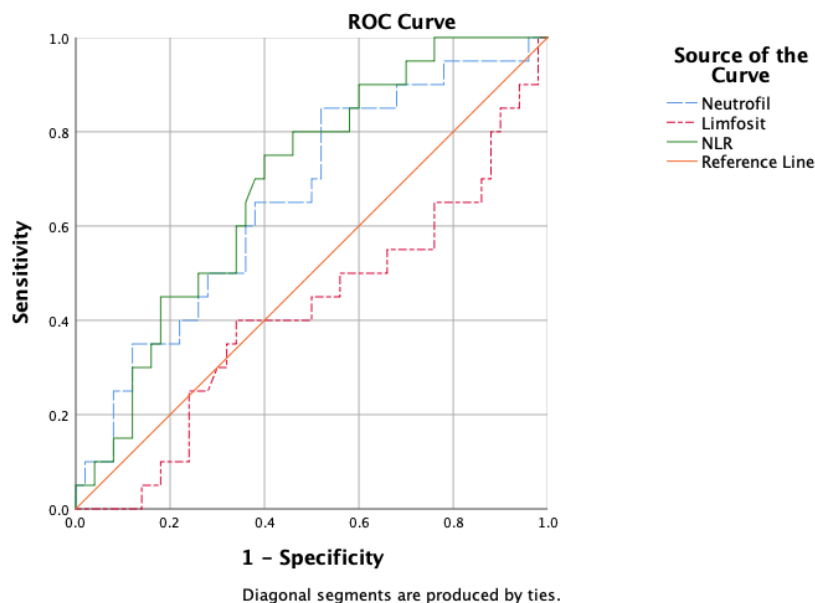
Berdasarkan uji Mann-Whitney, tidak didapatkan beda jumlah limfosit antara pasien COVID-19 survivor dan pasien COVID-19 non-survivor (limfosit $p = 0,283$, $\alpha < 0,05$), akan tetapi diperoleh hasil perbedaan neutrofil dan NLR antara pasien COVID-19 survivor dan pasien COVID-19 non-survivor dengan p NLR = $0,013$ dan p neutrofil = $0,040$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan neutrofil dan NLR yang bermakna antara pasien COVID-19 survivor dan pasien COVID-19 non-survivor.

5.2.3 Uji Korelasi Spearman

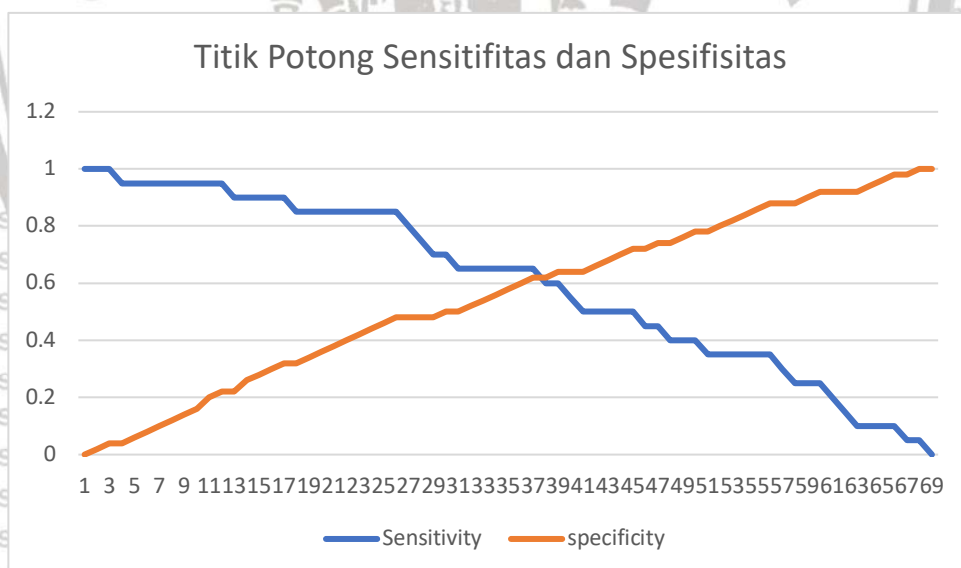
Dari hasil uji Korelasi Spearman, didapatkan nilai sig. Neutrofil = $0,039$ dan nilai sig. NLR = $0,012$, karena nilai $p < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara neutrofil dan NLR dengan mortalitas pasien COVID-19. Nilai korelasi spearman sebesar $0,247$ pada neutrofil dan $0,3$ pada NLR menunjukkan arah korelasi yang positif dengan kekuatan lemah. Sedangkan pada limfosit didapatkan nilai signifikansi sebesar $0,287$ dan $r = -0,129$ karena nilai $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa limfosit tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap mortalitas pasien COVID 19 dengan arah korelasi yang negatif dan kekuatan korelasi sangat lemah.

5.2.4 Hasil Analisa ROC, Cut-Off dan, Relative Risk

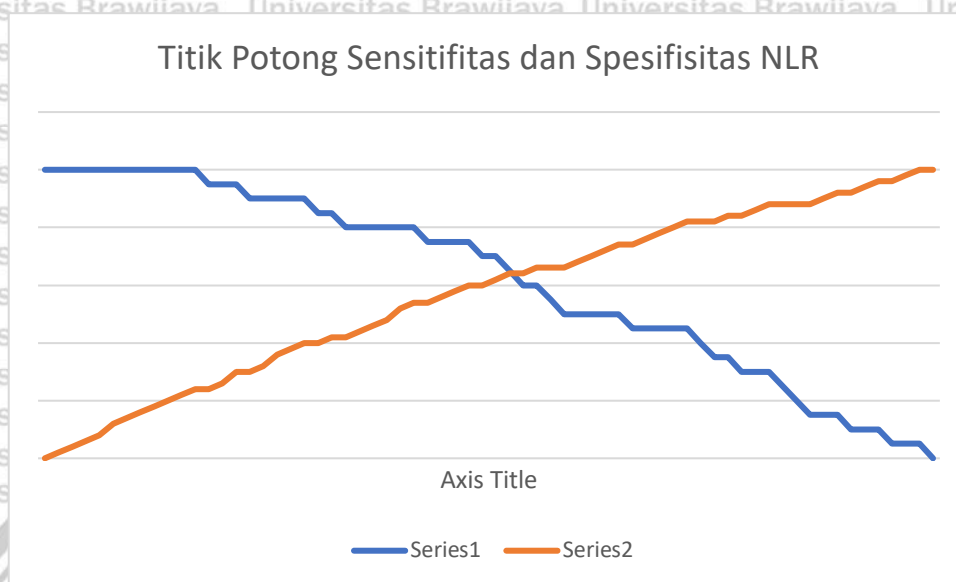
Sebelum menentukan cut-off maka dilakukan analisa ROC untuk mengetahui performa neutrofil, limfosit, dan NLR dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19. Hasil ROC dilihat pada gambar 5.7.



Gambar 5.7 Kurva ROC NLR, Neutrofil dan Limfosit Terhadap Mortalitas



Gambar 5.8 Titik Potong Sensitifitas dan Spesifisitas Neutrofil



Gambar 5.9 Titik Potong Sensitifitas dan Spesifisitas NLR

Berdasarkan kurva ROC (Gambar 5.7), didapatkan *Area Under the Curve* neutrofil = 0,658; limfosit = 0,418; dan NLR = 0,692, sehingga penentuan *cut off* hanya dilakukan pada neutrofil dan NLR, menentukan nilai nilai *cut off* neutrofil sebesar 5422,27 (sensitifitas = 85% dan spesifitas = 48%) dan nilai *cut off* NLR sebesar 6,195 (sensitifitas = 75% dan spesifisitas = 60%). Pada penelitian ini ditentukan pula nilai *cut off* berdasarkan panduan pemeriksaan laboratorium COVID 19 menurut PDS PatKLin (PDSPatKLin, 2020), peneliti menentukan nilai *cut off* klinis NLR sebesar 3,13.

Karena jenis penelitian ini adalah *kohort*, maka untuk mengetahui kemungkinan terjadinya mortalitas menggunakan nilai RR (*Relative Risk*).

Tabel 2.3 Hasil AUC dan RR berdasarkan cut off statistik

Parameter	Area Under the Curve	Cut Off	Sensitivitas	Spesifisitas	Relative Risk
					Keparahan
Neutrofil	0,658	5422,27	85%	48%	3,558
NLR	0,692	6,195	75%	60%	3

Berdasarkan analisis *relative risk*, didapatkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan cut off neutrofil 5422.27 atau lebih memiliki kemungkinan 3.558 kali lebih besar (IK 95%, 1,150 – 11,005, $p = 0,01$) mengalami mortalitas. Lalu didapatkan pada pasien COVID-19 dengan cut off NLR 6,195 atau lebih memiliki kemungkinan 3 kali lebih besar (IK 95%, 1,223 – 7,358, $p = 0,008$) mengalami mortalitas (Tabel 5.4). Oleh karena rentang kepercayaan tidak mengandung nilai $RR = 1$, maka dapat disimpulkan bahwa kekuatan RR tersebut signifikan.

Tabel 5.4 Hasil AUC dan RR berdasarkan cut off klinis

Parameter	Area Under the Curve	Cut Off	Relative Risk
			Keparahan
NLR Klinis	0,665	5,940	4,143

Pada penelitian ini *cut-off* NLR juga ditentukan dari penelitian lain, penelitian yang dilakukan Yildiz et al menentukan *cut-off* sebesar 5,94 (Yildiz, et al., 2021). Lalu dilakukan analisis *relative risk*, didapatkan bahwa pada *cut-off* NLR 5,94 memiliki kemungkinan 4,143 lebih besar (IK 95%, 1,302 – 13,182) mengalami mortalitas.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah NLR dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan desain *Observasional Analitik* dengan pendekatan *Cohort Retrospective*. Subjek penelitian adalah 70 pasien positif COVID-19 yang dirawat di RSSA Malang. Diagnosis ditegakkan menggunakan pemeriksaan swab nasofaring dengan metode RT-PCR. Selanjutnya dari 70 pasien positif didapatkan 50 pasien survivor dan 20 pasien non-survivor.

6.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, didapatkan pasien dengan rentang usia 18-25 tahun berjumlah 1 pasien, usia >25-45 berjumlah 16 pasien, usia >45-65 berjumlah 42 pasien, usia >65 berjumlah 11 pasien. Rentang usia pasien didominasi oleh pasien dengan usia >45-65 yaitu sejumlah 42 pasien. Karakteristik tersebut sesuai dengan data yang tercatat di rumah sakit lokal di Wuhan bahwa rata-rata pasien COVID-19 berusia 56 tahun (Permatasari, et al., 2021). Namun, karakteristik tersebut kurang sesuai jika dibandingkan dengan data dari Gugus Tugas Percepatan Penangan COVID-19 Indonesia per tanggal 14 September 2021, yang menyatakan bahwa pasien positif COVID-19 di Indonesia didominasi oleh kelompok usia 31-45 (28,7%) (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 RI., 2021). Menurut Karyono dan Wicaksana yang melakukan penelitian terhadap Prevalensi, Karakteristik, dan Penyakit Penyerta Pasien COVID-19 di Indonesia, orang dengan usia produktif (18-59 tahun) aktif bekerja dan terlibat dalam banyak

kegiatan sehari-hari. Akibatnya, mereka mudah tertular jika tidak mematuhi protokol pengendalian COVID-19 secara ketat. Selain itu, penduduk cenderung berkeyakinan bahwasanya kelompok usia produktif memiliki imun yang lebih tinggi dari lansia, oleh karena itu kelompok usia produktif merasa tetap sehat meskipun telah terpapar COVID-19, sehingga ketika terjadi perburukan dapat berakibat langsung pada kematian (Karyono & Wicaksana, 2020).

Pada penelitian ini didapatkan 50 pasien survivor dan 20 pasien non-survivor. Pasien positif COVID-19 baik survivor maupun non-survivor didominasi oleh pasien laki-laki dengan jumlah pasien survivor sebanyak 27 orang (54%) dan pasien non-survivor sebanyak 14 orang (70%). Karakteristik tersebut sesuai dengan penelitian Isna dan Ragil yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih rentan menjadi korban dari COVID-19. Pasien laki-laki 56,5% lebih rentan terhadap COVID-19 dari pada pasien perempuan (Isna & Ragil, 2020). Hal tersebut terjadi karena wanita memiliki lebih banyak reseptor estrogen yang melindungi tubuh dan membantu sistem kekebalan, termasuk sel T, sel B, makrofag, neutrofil, sel dendritik, dan *natural killer cell* (Karyono & Wicaksana).

Gejala klinis yang dialami pasien COVID-19 terbanyak pada penelitian ini adalah demam, dengan jumlah 62 pasien (88,5%) mengalami demam. Sebanyak 58 pasien (82,8%) mengalami batuk, 57 pasien (81,4%) mengalami sesak, 27 pasien (38,5%) memproduksi sputum, 23 pasien (32,8%) mengalami mual muntah, 6 pasien (8,5%) mengalami diare, 3 pasien (4,2%) mengalami nyeri tenggorokan, 3 pasien (4,2%) mengalami mialgia, 3 pasien (4,2%) mengalami pilek, dan 2 pasien (2,8%) mengalami nyeri dada. Karakteristik tersebut cukup sesuai dengan data dari Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 Indonesia per tanggal 14 September 2021, bahwa mayoritas gejala klinis yang

dialami pasien COVID-19 adalah demam (39,1%) dan riwayat demam (44,7%).

Namun Satgas COVID-19 menyatakan bahwa gejala batuk adalah gejala paling banyak yang dialami pada pasien COVID-19 dengan presentase 64,5% pasien, sedangkan peneliti mendapatkan 58 pasien (82,8%) mengalami gejala batuk dimana gejala tersebut menduduki posisi kedua gejala terbanyak pada pasien COVID-19 (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 RI., 2020).

Pada penyakit bawaan atau komorbid, didominasi oleh pasien dengan Hipertensi dengan jumlah 26 pasien (37,1%), dilanjutkan gagal jantung sebanyak 21 pasien (30%), diabestes mellitus sebanyak 17 (24,2%), jantung koroner sebanyak 7 (10%) pasien, penyakit kardiovaskular sebanyak 3 pasien (4,2%), penyakit paru obstruktif kronis 2 pasien (2,8%), dan penyakit komorbid terkecil adalah gagal ginjal kronis sebanyak 1 pasien (1,4%), juga terdapat penyakit lain-lain sebanyak 8 pasien (11,4%), yang dimana penyakit lain-lain meliputi tuberkulosis, anemia, neuropati, asma, dan obesitas. Karakteristik tersebut sesuai dengan penelitian dari Sharifpour et al, bahwa komorbid tersering adalah hipertensi (73,5%) (Sharifpour et al., 2020). Hal tersebut ditunjang oleh penelitian yang dilakukan oleh Schiffrin et al bahwa pasien dengan tekanan darah tidak stabil umumnya memiliki lebih banyak inhibitor renin angiotensin aldosterone system (RAAS) seperti ACE2, dengan itu pasien memiliki banyak reseptor ACE2 yang dapat berikatan dengan SARS-CoV-2 sehingga pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi lebih berisiko mengalami kematian (Schiffrin et al., 2020).

Pada penelitian ini didapatkan nilai median neutrofil 6015,5 (2117,7 – 26052,4) pada pasien survivor COVID-19 dan 7685,5 (2372,5 – 27904,5) pada pasien non-survivor COVID-19. Didapatkan juga nilai median limfosit 1053,58 (380,4 – 2609,5) pada pasien survivor COVID-19 dan 964,9 (428,0 – 1850,0) pada

pasien non-survivor COVID-19. Juga nilai median NLR pada pasien survivor COVID-19 5,43 (1,06 – 31,83) dan 7,64 (3,48 – 28,16) pada pasien non-survivor COVID-19. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yan, bahwa terjadi penurunan limfosit pada pasien survivor COVID-19 dengan nilai median 970 (650 – 1410) dan 330 (160 – 470) pada pasien non-survivor COVID-19. Dan ditemukan pula peningkatan pada neutrofil pasien survivor COVID-19 dengan nilai median 4196 (3000 – 6150) dan 13305 (10550 – 17593) pada pasien non-survivor COVID-19. Serta terjadi pula peningkatan NLR secara signifikan pada survivor COVID-19 dengan nilai median 4,11 (2,44 – 8,12) dan 49,06 (25,71 – 69,70) pada pasien non-survivor COVID-19 (Yan et al., 2020). Berdasarkan data karakteristik subjek pada penelitian ini, hanya neutrofil dan NLR yang memiliki perbedaan yang bermakna antara pasien survivor COVID-19 dan non-survivor COVID-19, sehingga neutrofil dan NLR yang dilanjutkan untuk uji korelasi.

6.1.2 Hubungan Neutrofil dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Berdasarkan hasil analisis statistik, pada uji korelasi Spearman didapatkan nilai signifikansi neutrofil = 0,039 ($\alpha < 0,05$), dengan koefisien korelasi $r = 0,247$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara neutrofil dan mortalitas pasien COVID-19 dengan arah korelasi yang positif dengan kekuatan korelasi lemah. Didapatkan pula AUC = 0,658 untuk neutrofil dan mortalitas pasien COVID-19, dapat disimpulkan bahwa neutrofil dapat memprediksi mortalitas pasien COVID-19. Peneliti kemudian menentukan cut off sebesar 5422,27 (sensitivitas = 85%, spesifisitas = 48%). Selanjutnya dilakukan uji Chi-Square untuk mendapatkan RR, dan didapatkan hasil berupa mortalitas pasien dengan kadar neutrofil 5422,27 atau lebih 3,558 kali lebih besar (IK95%, 1,150 – 11,005; $p = 0,01$). Oleh karena rentang kepercayaan tidak mengandung nilai RR = 1, maka

dapat disimpulkan bahwa hasil tersebut adalah signifikan (Sauerbrei dan Blettner., 2009).

Pada pasien COVID-19 survivor maupun non-survivor terjadi peningkatan hitung neutrofil yang jauh di atas normal, peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas respon inflamasi. Pada pasien COVID-19 non-survivor ditemukan jumlah neutrofil yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 survivor. Neutrofil yang lebih tinggi juga dapat menjadi cerminan inflamasi berlebihan (amiruddin, et al., 2021).

Neutrofil merupakan sel utama dalam sistem kekebalan tubuh manusia. Mekanisme kerja neutrofil adalah pembentukan Neutrophil Extracellular Traps (NETs). Faktanya, banyak virus dapat merangsang neutrofil untuk menghasilkan NET. NET yang diinduksi virus (terdiri dari kompleks rantai ganda DNA, histon, protein granular) dapat beredar dengan cara yang tidak terkendali, dan menyebabkan respon sistemik yang ekstrim dari tubuh dengan produksi imun (Mozzini & Girelli, 2020).

Neutrofil adalah leukosit awal yang menjangkau daerah inflamasi yang disebabkan adanya benda asing yang masuk ke dalam tubuh sekaligus mengawali pertahanan *host* melawan patogen. Neutrofil yang aktif memiliki peran untuk melawan infeksi dengan efektif yang berkaitan erat dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin) dan sistem komplemen. Interaksi sistem-sistem tersebut dapat meningkatkan kemampuan neutrofil untuk melakukan fagositosis dan menguraikan beragam partikel. Emigrasi neutrofil dari sirkulasi darah menuju jaringan inflamasi adalah suatu proses yang kompleks. Sehingga peningkatan jumlah neutrofil dapat menjadi biomarker bilamana di dalam tubuh terdapat inflamasi (Saputra et al., 2019).

6.1.3 Hubungan Limfosit dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Berdasarkan hasil dari analisis uji statistik, pada uji korelasi Spearman didapatkan nilai signifikansi = 0,287 ($\alpha < 0,05$), dengan koefisien korelasi $r = -0,129$. karena nilai $\alpha < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa limfosit tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap mortalitas pasien COVID 19 dengan arah korelasi yang negatif dan kekuatan korelasi sangat lemah.

Tidak terdapatnya hubungan antara limfosit dan mortalitas pasien COVID-19 ini kemungkinan dikarenakan tidak dilakukannya eksklusi terhadap subjek penelitian, sehingga dapat mengakibatkan perbedaan pada penelitian ini dengan penelitian lainnya. Asumsi ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bastug, menunjukkan bahwa subjek penelitian yang menerima terapi immunosupresan pada 10 pasien yang dirawat di ICU dan sitostatika Favipavir pada 49 pasien yang terbagi pada 36 pasien yang dirawat di ICU dan 13 pasien non-ICU dapat mempengaruhi jumlah limfosit total pasien (Bastug et al., 2020).

Selain itu, tidak diketahuinya komorbid pasien sebelumnya juga dapat memengaruhi limfosit. Sesuai dengan penelitian Afiah et al, pada pasien HIV terjadi limfositopenia yang merupakan akibat dari kerusakan pada stem sel sehingga memengaruhi produksi limfosit (Afiah, A., et al., 2018). Infeksi tuberkulosis juga dapat menyebabkan limfositopenia (Cahyadi & Steffanus, 2018).

Mekanisme yang menyebabkan limfopenia pada pasien COVID-19, meliputi kematian limfosit yang disebabkan oleh infeksi virus, kerusakan organ limfatik (seperti timus dan lien) akibat infeksi virus langsung, apoptosis limfosit yang diinduksi oleh sitokin-sitokin inflamasi, dan inhibisi limfosit akibat asidosis metabolik (amiruddin et al., 2021). Hitung limfosit yang rendah pada saat masuk

rumah sakit merupakan prediktor independen dari kasus kritis atau progesi ke penyakit kritis (Lin et al., 2021).

6.1.4 Hubungan NLR dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Berdasarkan hasil dari analisis uji statistik, pada uji korelasi Spearman didapatkan nilai signifikansi = 0,012 ($\alpha < 0,05$), dengan koefisien korelasi $r = 0,3$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara COVID-19 dan mortalitas pasien dengan arah korelasi yang positif dengan kekuatan korelasi lemah. Didapatkan pula AUC = 0,692 untuk hubungan antara NLR dan mortalitas pasien COVID-19, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang baik antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19. Peneliti kemudian menentukan cut off sebesar 6,195 (sensitivitas = 75%, spesifisitas = 60%). Selanjutnya dilakukan uji Chi-Square untuk mendapatkan RR, dan didapatkan hasil berupa mortalitas pasien dengan kadar NLR 6,195 atau lebih 3 kali lebih besar (IK95%, 1,223 – 7,358; $p = 0,008$). Oleh karena rentang kepercayaan tidak mengandung nilai RR = 1, maka dapat disimpulkan bahwa hasil tersebut adalah signifikan (Sauerbrei dan Blettner., 2009). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian dari Tatum et al, yang mengatakan bahwa NLR dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19, dengan nilai cut-off NLR 11,75 didapatkan RR 2,74 (IK 95% 0,98 – 7,66) (Simadibrata et al., 2021).

NLR adalah salah satu penanda inflamasi yang diajukan sebagai prediktor mortalitas serta tingkat keparahan pada pasien COVID-19. $NLR \geq 3.13$ diajukan sebagai prediktor tingkat keparahan yang tinggi. Pada pasien ini, ditemukan NLR yang rendah sejak hari pertama hingga hari terakhir perawatan. Dengan demikian, nilai NLR yang rendah pada pasien ini dapat menjadi salah satu bukti yang menunjukkan indikasi bahwa ia termasuk dalam klasifikasi COVID-19

ringan (Mahrani et al., 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Fu, didapatkan bahwa nilai NLR menunjukkan kinerja yang baik dalam menilai diagnosis dan prognosis suatu penyakit (Fu et al., 2020).

NLR telah mejadi parameter laboratorium yang penting dari pasien COVID-19 karena karakteristiknya yang mengalami peningkatan yang akan menunjukan prognosis yang buruk. Dan NLR memiliki korelasi terhadap durasi rawat inap pasien yang telah 5 hari terkonfirmasi positif COVID-19 (Ding et al., 2020). Deteksi dini, pelaporan dini, isolasi dini, diagnosis dini dan memulai manajemen efektif tepat waktu dini, yang dapat mengurangi keseluruhan mortalitas COVID-19. NLR adalah prediktor mortalitas potensial, andal, dan mudah digunakan untuk pasien COVID-19 (Amiruddin et al., 2021).

NLR dapat menjadi faktor risiko independen untuk prognosis COVID-19, tidak hanya untuk kematian namun juga dapat menilai tingkat keparahan penyakit. Pada kasus COVID-19 peningkatan neutrofil menunjukkan derajat respon inflamasi, dan limfosit menurun menunjukkan tingkat ketidakseimbangan imunitas. Respons imun yang bereaksi berlebihan dan tidak terkendali menyebabkan badai sitokin, sehingga menyebabkan kerusakan alveolar difus atau kegagalan multi organ yang pada akhirnya mengakibatkan kematian (Wang, et al., 2021).

6.2 Implikasi Penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan NLR $\geq 6,195$ mempunyai risiko 3 kali lebih besar untuk terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19 dengan nilai sensitivitas dan spesifitas 75% dan 60%, sehingga NLR dapat dijadikan *early warning biomarker* yang digunakan untuk prediktor awal terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19.

6.3 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini menggunakan data rekam medis sehingga benar-benar tidak dapat mengeksklusi subjek penelitian.
2. Tidak dilakukannya rekap data pemberian terapi immunosupresan karena jumlah data pada rekam medis terbatas.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB 7

KESIMPULAN

7.1 Kesimpulan

1. NLR dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19.
2. Terdapat perbedaan NLR yang bermakna antara pasien survivor dan non-survivor COVID-19 dengan nilai median pasien survivor 5,43 dan 7,64 untuk pasien non survivor.
3. Terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dan mortalitas pasien COVID-19 dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi lemah.
4. Cut-off NLR 6,195 atau lebih dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas dengan nilai $RR = 3$ (IK 95% 1,223 – 7,358, $p = 0,008$), dan nilai sensitivitas 75% dan spesifitas 60%.
5. Neutrofil dapat memprediksi mortalitas pasien COVID-19 dengan nilai yang lebih rendah dibandingkan NLR.
6. Limfosit memiliki nilai prediktor mortalitas yang kurang baik pada pasien COVID-19.

7.2 Saran

1. Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mortalitas pada pasien COVID-19 dengan metode yang lebih mendalam agar pasien dapat memperoleh hasil skrining yang baik dan dapat menurunkan angka mortalitas dari pasien COVID-19.

2. Pada penelitian selanjutnya, disarankan untuk menentukan populasi yang lebih luas, sehingga dapat diperoleh sampel yang lebih banyak. Hal ini diharapkan dapat mempermudah generalisasi hasil penelitian.
3. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan pengambilan data setiap hari, baik data klinis maupun data laboratorium, sehingga data yang diperoleh lebih akurat.
4. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan pengambilan data klinis maupun data laboratorium yang sama rata pada seluruh pasien, sehingga kesediaan data setiap pasien seimbang dengan pasien lainnya.



DAFTAR PUSTAKA

Afiah, A., Arif, M. and Hardjoeno, H., 2018. PROFIL TES DARAH RUTIN DAN JUMLAH LIMFOSIT TOTAL PADA PENDERITA HIV/AIDS. *Indonesian*

Journal of Clinical Pathology And Medical Laboratory, 13(2), pp.56-59.

Amiruddin, A. T., Nurdin, H., Arif, S. K., Musba, A. M. T., Salahuddin, A., &

Palinrungi, A. S., 2021. Hubungan Penanda Infeksi, Penanda

Oksigenasi, dan Faktor Risiko Lainnya terhadap Mortalitas Pasien

COVID-19 dengan Pneumonia Saat Admisi di Unit Perawatan Intensif

RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*,

13(2), pp. 48-58.

Azer, S.A., 2020. COVID-19 : pathophysiology , diagnosis , complications and

investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 37, 100738.

<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>

Bastug, A., Bodur, H., Erdogan, S., Gokcinar, D., Kazancioglu, S., Kosovali,

B.D., Ozbay, B.O., Gok, G., Turan, I.O., Yilmaz, G. and Gonen, C.C.,

2020. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe

prognosis. *International immunopharmacology*, 88, p.106950.

Burhan, E., Isbaniah, F., Dwi Susanto, A., Aditama, T. Y., et al., 2020.

PNEUMONIA COVID-19, DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN DI

INDONESIA, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Perhimpunan Dokter

Paru Indonesia, Jakarta.

Cahyadi, A. and Steffanus, M., 2018. Perbedaan Nilai Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Pada Pasien Tuberkulosis Dewasa Sebelum dan Setelah Terapi Fase Intensif di RS Atma Jaya. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 68(10), pp.415-419.

Chhikara, B.S., Rathi, B., Singh, J. and Poonam, F.N.U., 2020. Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics. *Chemical Biology Letters*, 7(1), pp.63-72.

CNN Indonesia, 2020. IDI Catat 123 Dokter Meninggal Selama Pandemi Covid-19 [WWW Document]. CNN Indones.

de Jager, C.P.C., van Wijk, P.T.L., Mathoera, R.B., de Jongh-Leuvenink, J., van der Poll, T., Wever, P.C., 2010. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care* 14. <https://doi.org/10.1186/cc9309>

Di Gennaro, F., Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbutto, V., Veronese, N., Smith, L., 2020. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>

Ding, X., Yu, Y., Lu, B., Huo, J., Chen, M., Kang, Y., Lou, J., & Liu, Z. (2020). Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Chemistry*

and Laboratory Medicine, 58(8), 1365–1371.

<https://doi.org/10.1515/ccim-2020-0411>

Duployez, C., Guern, R. Le, Tinez, C., Lejeune, A., Robriquet, L., Six, S., Loiez, C., Wallet, F., 2020. Panton-Valentine Leukocidin–Secreting 26, 1939–1941.

Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L., Wang, Z., Jin, J., Wu, D. and Yu, X., 2020. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis research*, 192, pp.3-8.

Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 RI. 2021. Data COVID-19. *In Beranda – covid19.go.id*.

Handayani, D., et al., 2020. Penyakit Virus Corona 2019. *J. Respirologi Indones*. 40, 119–127.

HARTATI, J., et al., 2020. COVID-19 dan karakteristik patogenesis. *Kopidpedia* 203–215.

Helmy, Y.A., Fawzy, M., Elasad, A., Sobieh, A., Kenney, S.P., Shehata, A.A., 2020. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J. Clin. Med*. 9, 1225. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao,

Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Isna, H., & Ragil, S., 2020. Hipertensi dan Diabetes Militus Sebagai Penyakit Penyerta Utama Covid-19 di Indonesia Hypertension And Diabetes Mellitus As Covid-19 Comorbidities In Indonesia. In *Seminar Nasional Hasil Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat V Tahun 2020 "Pengembangan Sumber Daya Menuju Masyarakat Madani Berkearifan Lokal"*.

Karyono, D.R. and Wicaksana, A.L., 2020. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empowerment Health*, 3(2), pp.77-84.

Kemendes RI, 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus deases (Covid-19). Kementrian Kesehat. 5, 178.

Kliegman, R.M., 2016. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed. Elsevier, Inc., Philadelphia, PA.

Kluge, S., Marx, G., 2020. German recommendations for critically ill patients with. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00689-w>

Lagunas-Rangel, F.A., 2020. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J. Med. Virol.* 92, 1733–1734. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>

Li, W., Ai, X., Ni, Y., Ye, Z., Liang, Z., 2019. The Association between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mortality in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Shock* 51, 161–167. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001136>

Li, Xiaochen, Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., 2020. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146, 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>

Li, Xiaowei, Geng, M., Peng, Y., Meng, L., Lu, S., 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* 10, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>

Lin, S., Mao, W., Zou, Q., Lu, S. and Zheng, S., 2021. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(1), p.e23604.

Liu, X., Shen, Y., Wang, H., Ge, Q., Fei, A., Pan, S., 2016. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8191254>

Mahrani, Hana Khairina Putri Faisal, Paramita Khairan, Iffa Mutmainah, Fitriana Nur Rahmawati, Sarah Shafa Marwadhani, Gadistya Novitri Adinda, Sari, U., & Pukovisa Prawirohardjo. (2020). A COVID-19 Ringan Pada Tenaga Medis: Evaluasi Temuan Klinis dan Risiko Transmisi. *Journal Of*

The Indonesian Medical Association, 70(4), 78–86.

<https://doi.org/10.47830/jinma-vol.70.4-2020-223>

Morfi, C.W., Junaidi, A., Elsesmita, Asrini, D.N., Pangest, F., Lestari, D.M.,

Medison, I., Russilawati, Fauzar, Kurniati, R., Yani, F.F., 2020. Kajian

Terkini CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19). J. Ilmu Kesehat.

Indones. 1, 1–8.

Mozzini, C., & Girelli, D., 2020. The role of Neutrophil Extracellular Traps in

Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research?

Thrombosis research, 191, pp. 26-27.

Nugroho, A., Suwarman, Nawawi, a. M., 2013. Hubungan antara Rasio

Neutrofil-Limfosit dan Skor Sequential Organ Failure Assesment pada

Pasien yang Dirawat di Ruang Intensive Care Unit. J. Anestesi Perioper.

1, 189–196. <https://doi.org/10.15851/jap.v1n3.198>

Permatasari, N. N. P., Mawaddah, M., & Amani, Z. A., 2021. FAKTOR RISIKO

PASIENTERINFEKSI COVID-19 DAN METODE PENCEGAHANNYA.

Farmaka, 19(1), pp. 15-25.

Promislow, D.E.L., 2020. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality 75,

30–33. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa094>

Rodriguez-Morales, A.J., Cardona-Ospina, J.A., Gutiérrez-Ocampo, E.,

Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J.P.,

Alvarado-Arnez, L.E., Bonilla-Aldana, D.K., Franco-Paredes, C., Henao-

Martinez, A.F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G.J., Ramírez-

Vallejo, E., Suárez, J.A., Zambrano, L.I., Villamil-Gómez, W.E., Balbin-

Ramon, G.J., Rabaan, A.A., Harapan, H., Dhama, K., Nishiura, H.,

Kataoka, H., Ahmad, T., Sah, R., 2020. Clinical, laboratory and imaging

features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel*

Med. Infect. Dis. 34. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>

Saputra, I.M.Y., Gustawan, W., Utama, M.D. and Arhana, B.N.P., 2019. Rasio

Neutrofil dan Limfosit (NLCR) Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Infeksi

Bakteri di Ruang Rawat Anak RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatri*,

20(6), pp.354-9.

Satria, R. M. A., Tutupoho, R. V., & Chalidyanto, D., 2020. Analisis Faktor Risiko

Kematian dengan Penyakit Komorbid Covid-19. *Jurnal Keperawatan*

Silampari, 4(1), pp. 48-55.

Sauerbrei, W. and Blettner, M., 2009. Interpreting results in 2× 2 tables: part 9

of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt*

International, 106(48), p.795.

Schiffrin, E.L., Flack, J.M., Ito, S., Muntner, P. and Webb, R.C., 2020.

Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*

Simadibrata, D.M., Calvin, J., Wijaya, A.D. and Ibrahim, N.A.A., 2021.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and

mortality of COVID-19 patients: a meta-analysis. *The American journal*

of emergency medicine, 42, pp.60-69.

Susilo, A., Rumende, C.M., Pitoyo, C.W., Santoso, W.D., Yulianti, M.,

Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E.J.,

Chen, L.K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa,

F., Jasirwan, C.O.M., Yuniastuti, E., 2020. Coronavirus Disease 2019:

Tinjauan Literatur Terkini. J. Penyakit Dalam Indones. 7, 45.

<https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>

Tatum, D., Taghavi, S., Houghton, A., Stover, J., Toraih, E., Duchesne, J., 2020.

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19

Patients. Shock 54, 652–658.

<https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001585>

Ullah, W., Saeed, R., Sarwar, U., Patel, R., Fischman, D.L., 2020. COVID-19

Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart

Failure. JACC Case Reports 2, 1379–1382.

<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.008>

Wang, S., Fu, L., Huang, K., Han, J., Zhang, R. and Fu, Z., 2021. Neutrophil-to-

lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the

severity and mortality in patients with coronavirus disease 2019. Journal

of Infection, 82(2), pp.e16-e18.

WHO, 2020. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [WWW

Document]. World Heal. Organ. URL <https://covid19.who.int/>

Wibisana, K. A., Subekti, I., Antono, D., & Nugroho, P. (2019). Hubungan antara

Rasio Neutrofil Limfosit dengan Kejadian Penyakit Arteri Perifer

Ekstremitas Bawah pada Penyandang Diabetes Mellitus Tipe 2. Jurnal

Penyakit Dalam Indonesia, 5(4), 184–188.

<https://doi.org/10.7454/jpdi.v5i4.227>

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y. and Song, J., 2020. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), pp.934-943.

Yan, X., Li, F., Wang, X., Yan, J., et al., 2020. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study. *Journal of medical virology*, 92(11), pp.2573-2581.

Yang, A.P., Liu, J. ping, Tao, W. qiang, Li, H. ming, 2020. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol.* 84, 106504.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>

Yoon, N.B., Son, C., Um, S.J., 2013. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann. Lab. Med.* 33, 105–110.
<https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.2.105>

Yusnia Widiastuti, A. M. K. (2020). NLR DAN ALC UNTUK DIAGNOSIS COVID-19. <http://www.bbkpm-bandung.org/blog/2020/05/rnaCOVID>

Yusra, Y., Pangestu, N., 2020. Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19). Medica Hosp. J. Clin. Med. 7, 304–319.

<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1a.472>



Lampiran 1. Lembar Keterangan Kelaikan Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jalan Veteran Malang – 65145, Jawa Timur - Indonesia
 Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 – Fax. (62) (0341) 564755
<http://www.fk.ub.ac.id> e-mail : sekr.fk@ub.ac.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 38 / EC / KEPK – S1 – PD / 02 / 2021

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA,
 SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN,
 DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : Rasio Neutrofil Limfosit sebagai Prediktor Mortalitas pada Penderita COVID-19.

PENELITI : Derinda Ayu Prameswari

UNIT / LEMBAGA : S1 Pendidikan Dokter – Fakultas Kedokteran – Universitas Brawijaya Malang.

TEMPAT PENELITIAN : Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK.



Malang
 Ketua,
 Prof. Dr. dr. Moch. Ismail ES, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(Hk)
 NIPK. 20180246051611001

Catatan :

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan
 Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy.
 Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik
 Penelitian (Amandemen Protokol).

Lampiran 2. Uji Normalitas

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Neutrofil	.169	70	.000	.823	70	.000
Limfosit	.165	70	.000	.887	70	.000
NLR	.208	70	.000	.777	70	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 3. Uji Beda

Ranks				
	Luaran	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Neutrofil	Survive	50	32.34	1617.00
	Non-survive	20	43.40	868.00
	Total	70		
Limfosit	Survive	50	37.15	1857.50
	Non-survive	20	31.38	627.50
	Total	70		
NLR	Survive	50	31.67	1583.50
	Non-survive	20	45.08	901.50
	Total	70		

Test Statistics ^a			
	Neutrofil	Limfosit	NLR
Mann-Whitney U	342.000	417.500	308.500
Wilcoxon W	1617.000	627.500	1583.500
Z	-2.054	-1.073	-2.490
Asymp. Sig. (2-tailed)	.040	.283	.013

a. Grouping Variable: Luaran

Lampiran 4. ROC

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Neutrofil	.658	.071	.040	.518	.798
Limfosit	.418	.078	.283	.265	.570
NLR	.692	.065	.013	.564	.819

The test result variable(s): Limfosit, NLR has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
Neutrofil	2116.7000	1.000	1.000
	2142.2350	1.000	.980
	2269.6350	1.000	.960
	2440.7500	.950	.960
	2556.0000	.950	.940
	2732.0000	.950	.920
	3011.7200	.950	.900
	3201.2200	.950	.880
	3258.5600	.950	.860
	3377.8800	.950	.840
	3656.3200	.950	.800
	3868.1000	.950	.780
	3957.6500	.900	.780
	4104.9750	.900	.740
	4204.9250	.900	.720
	4301.0000	.900	.700

	4441.5000	.900	.680
	4534.7500	.850	.680
	4585.3000	.850	.660
	4596.5400	.850	.640
	4766.9100	.850	.620
	4977.4200	.850	.600
	5166.5000	.850	.580
	5314.1600	.850	.560
	5335.9900	.850	.540
	5422.2700	.850	.520
	5533.5000	.800	.520
	5585.5950	.750	.520
	5731.2350	.700	.520
	5935.4000	.700	.500
	6079.5000	.650	.500
	6203.8000	.650	.480
	6259.7200	.650	.460
	6378.2200	.650	.440
	6543.7000	.650	.420
	6665.2000	.650	.400
	6759.0000	.650	.380
	6797.9750	.600	.380
	6892.9750	.600	.360
	7071.0000	.550	.360
	7163.6600	.500	.360
	7446.1600	.500	.340
	7885.1500	.500	.320
	8080.5200	.500	.300
	8173.3700	.500	.280
	8296.2000	.450	.280
	8523.9450	.450	.260
	8801.3450	.400	.260
	8997.6600	.400	.240
	9158.8000	.400	.220
	9435.2400	.350	.220
	9867.6000	.350	.200
	10460.2500	.350	.180

	10969.1500	.350	.160
	11159.7250	.350	.140
	11608.2250	.350	.120
	12204.6400	.300	.120
	12492.1400	.250	.120
	12657.5000	.250	.100
	12881.3100	.250	.080
	13168.9900	.200	.080
	13494.6800	.150	.080
	14039.0000	.100	.080
	16139.5750	.100	.060
	18715.8750	.100	.040
	20478.3000	.100	.020
	23736.2000	.050	.020
	26978.4500	.050	.000
	27905.5000	.000	.000
Limfosit	379.4000	1.000	1.000
	404.2000	1.000	.980
	459.0000	.950	.980
	508.3750	.900	.980
	527.0750	.900	.960
	534.2000	.900	.940
	559.2500	.850	.940
	602.7500	.850	.920
	634.0000	.850	.900
	645.0000	.800	.900
	666.2500	.800	.880
	706.8750	.750	.880
	739.8450	.700	.880
	783.1600	.700	.860
	818.1400	.650	.860
	819.2000	.650	.840
	840.3350	.650	.820
	865.3350	.650	.800
	870.7500	.650	.780
	875.7500	.650	.760
	884.7200	.600	.760

	895.0800	.550	.760
	901.3600	.550	.740
	906.0000	.550	.720
	918.9350	.550	.700
	936.9350	.550	.680
	947.6000	.550	.660
	949.6000	.500	.660
	960.0000	.500	.640
	974.2850	.500	.620
	978.7850	.500	.600
	979.5000	.500	.560
	990.0000	.450	.560
	1010.5000	.450	.540
	1033.2200	.450	.520
	1048.6450	.450	.500
	1056.7850	.400	.500
	1067.0600	.400	.480
	1077.6500	.400	.460
	1085.5000	.400	.440
	1109.5500	.400	.400
	1135.5000	.400	.380
	1150.5000	.400	.360
	1165.2250	.400	.340
	1173.4250	.350	.340
	1179.5500	.350	.320
	1189.3500	.300	.320
	1208.5000	.300	.300
	1229.5350	.250	.280
	1245.0350	.250	.260
	1265.5000	.250	.240
	1283.5000	.200	.240
	1313.5000	.150	.240
	1404.3400	.100	.240
	1491.8400	.100	.200
	1539.1350	.100	.180
	1581.6350	.050	.180
	1692.5000	.050	.160

	1817.5000	.050	.140
	1900.5000	.000	.140
	1958.2350	.000	.120
	2007.2350	.000	.100
	2184.5000	.000	.080
	2402.5000	.000	.060
	2540.0000	.000	.040
	2602.2500	.000	.020
	2610.5000	.000	.000
	NLR	.0600	1.000
		1.1750	1.000
	1.4150	1.000	.960
	1.7050	1.000	.940
	2.1200	1.000	.920
	2.4500	1.000	.880
	2.6400	1.000	.860
	2.8650	1.000	.840
	3.0700	1.000	.820
	3.2400	1.000	.800
	3.3550	1.000	.780
	3.4350	1.000	.760
	3.5000	.950	.760
	3.6050	.950	.740
	3.7000	.950	.700
	3.7150	.900	.700
	3.7850	.900	.680
	3.9900	.900	.640
	4.1800	.900	.620
	4.5050	.900	.600
	4.8700	.850	.600
	5.0200	.850	.580
	5.0850	.800	.580
	5.1800	.800	.560
	5.3250	.800	.540
	5.4050	.800	.520
	5.4750	.800	.480
	5.5600	.800	.460

	5.6550	.750	.460
	5.8100	.750	.440
	5.9550	.750	.420
	6.1950	.750	.400
	6.4600	.700	.400
	6.6200	.700	.380
	6.8050	.650	.360
	7.0150	.600	.360
	7.1600	.600	.340
	7.2700	.550	.340
	7.3950	.500	.340
	7.4700	.500	.320
	7.6050	.500	.300
	7.7900	.500	.280
	7.9000	.500	.260
	8.0050	.450	.260
	8.3450	.450	.240
	9.0000	.450	.220
	9.4100	.450	.200
	9.6500	.450	.180
	10.1850	.400	.180
	10.6700	.350	.180
	11.1150	.350	.160
	11.8450	.300	.160
	12.3650	.300	.140
	12.4900	.300	.120
	12.9300	.250	.120
	13.4100	.200	.120
	14.7300	.150	.120
	16.2950	.150	.100
	17.1000	.150	.080
	18.1250	.100	.080
	19.9050	.100	.060
	21.2600	.100	.040
	21.6050	.050	.040
	26.8200	.050	.020
	34.9950	.050	.000

	39.1600	.000	.000
--	---------	------	------

The test result variable(s): Limfosit, NLR has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Lampiran 5. Analisis RR

Crosstab

			Luaran		
			Survive	Non-survive	Total
NLR_Cut off_6.145	≥6.145	Count	20	15	35
		Expected Count	25.0	10.0	35.0
		% within Luaran	40.0%	75.0%	50.0%
	<6.145	Count	30	5	35
		Expected Count	25.0	10.0	35.0
		% within Luaran	60.0%	25.0%	50.0%
Total	Count		50	20	70
	Expected Count		50.0	20.0	70.0
	% within Luaran		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.000 ^a	1	.008		
Continuity Correction ^b	5.670	1	.017		
Likelihood Ratio	7.246	1	.007		
Fisher's Exact Test				.016	.008

Linear-by-Linear Association	6.900	1	.009		
N of Valid Cases	70				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for NLR_Cutoff_6.145 (≥ 6.145 / < 6.145)	.222	.070	.709
For cohort Luaran = Survive	.667	.485	.916
For cohort Luaran = Non-survive	3.000	1.223	7.358
N of Valid Cases	70		

Crosstab

		Luaran		Total
		Survive	Non-survive	
Neu_cutoff ≥ 5422.27	Count	26	17	43
	Expected Count	30.7	12.3	43.0
	% within Luaran	52.0%	85.0%	61.4%
<5422.27	Count	24	3	27
	Expected Count	19.3	7.7	27.0
	% within Luaran	48.0%	15.0%	38.6%
Total	Count	50	20	70
	Expected Count	50.0	20.0	70.0
	% within Luaran	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.566 ^a	1	.010		
Continuity Correction ^b	5.247	1	.022		
Likelihood Ratio	7.208	1	.007		
Fisher's Exact Test				.014	.009
Linear-by-Linear Association	6.472	1	.011		
N of Valid Cases	70				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.71.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Neu_cutoff (≥ 5422.27 / < 5422.27)	.191	.050	.735
For cohort Luar = Survive	.680	.516	.896
For cohort Luar = Non-survive	3.558	1.150	11.005
N of Valid Cases	70		

Crosstab

			Luaran		
			Survive	Non-survive	Total
NLR_5.94	≤5,94	Count	29	5	34
		Expected Count	24.3	9.7	34.0
		% within Luaran	58.0%	25.0%	48.6%
	>5,94	Count	21	15	36
		Expected Count	25.7	10.3	36.0
		% within Luaran	42.0%	75.0%	51.4%
Total	Count		50	20	70
	Expected Count		50.0	20.0	70.0
	% within Luaran		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.228 ^a	1	.013		
Continuity Correction ^b	4.977	1	.026		
Likelihood Ratio	6.461	1	.011		
Fisher's Exact Test				.017	.012
Linear-by-Linear Association	6.139	1	.013		
N of Valid Cases	70				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.71.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

		95% Confidence Interval	
Value		Lower	Upper
Odds Ratio for NLR_5.94 (≤5,94 / >5,94)		4.143	1.302 13.182

For cohort Luaran = Survive	1.462	1.073	1.992
For cohort Luaran = Non-survive	.353	.144	.866
N of Valid Cases	70		

