KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Palembang-Prabumulih, KM 32 Inderalaya Kabupaten Ogan Ilir 30662
Zona F, Telepon (0711) 580227/ Jl. Dr. Mohd.Ali Komp. RSMH Palembang 30126
Telepon/Faximile (0711) 373438 Laman: www.fk.unsri.ac.id

KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
NOMOR: 0215/UN9.FK/TU.SK/2022

TENTANG

PENUNJUKAN DAN PENGANGKATAN TIM PEMBIMBING PENELITIAN PADA PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Menimbang :

a. bahwa dalam rangka pelaksanaan kegiatan penelitian pada Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya perlu menunjuk dan mengangkat Tim Pembimbing Penelitian dimaksud;
b. bahwa berdasarkan pertimbangan pada huruf a, perlu ditetapkan Keputusan Dekan sebagai pedoman dan landasan hukumnya.

Mengingat :

1. Undang-undang No. 20 tahun 2003, tentang Sistem Pendidikan Nasional;
2. Peraturan Pemerintah RI No. 66 tahun 2010, tentang Perubahan atas Peraturan Pemerintah No. 17 tahun 2010 tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan;
3. Keputusan Menteri Perguruan Tinggi dan Ilmu Pengetahuan RI Nomor: 668/A/III/1962 tentang Pendirian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
4. Keputusan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia No. 640/KPT/I/2019 tentang Izin Pembukaan Program Studi Sains Biomedis Program Doktor pada Universitas Sriwijaya di Kabupaten Ogan Ilir;
5. Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor: 11 tahun 2017 tanggal 29 Desember 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Nomor 0007 tahun 2019 tanggal 12 Maret 2019 tantang Perubahan atas Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor 11 tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
6. Keputusan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor: 0121/UN9/ SK.BUK.KP/2021 tanggal 26 Februari 2021 tentang Pengangkatan Kembali Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Masa Tugas 2021-2025

MEMUTUSKAN

Menetapkan	:	KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA TENTANG PENUNJUKAN DAN PENGANGKATAN TIM PEMBIMBING PENELITIAN PADA PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
KESATU	:	Menunjuk dan mengangkat Tim Pembimbing Penelitian Pada Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang nama-namanya tertera dalam lampiran surat keputusan ini;
KEDUA	:	Dalam melaksanakan tugasnya Tim Pembimbing Penelitian pada diktum kesatu surat kuputusan ini, bertanggung jawab langsung kepada Dekan melalui Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
KETIGA	:	Segala biaya yang timbul sebagai akibat dikeluarkannya surat keputusan ini dibebankan kepada Anggaran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya tahun 2022;
KEEMPAT	:	Keputusan ini berlaku sejak kegiatan penelitian dimulai sampai kegiatan Ujian selesai dilaksanakan, dengan ketentuan akan diubah dan diperbaiki jika terdapat kekeliruan dalam keputusan ini

Ditetapkan di : Palembang
Pada tanggal : 17 Maret 2022
Dekan,

Syarif Husin,
NIP 196112091992031003

Tembusan:
1. Para Wakil Dekan FK Unsri
2. Koordinator Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri
3. Ketua Pusat Layanan dan Pengembangan Penjaminan Mutu FK Unsri
4. Yang Bersangkutan

Lampiran
Surat Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Unsri
Nomor : 0215/UN9.FK/TU.SK/2022
Tanggal : 17 Maret 2022

TIM PEMBIMBING PENELITIAN
PADA PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Promotor : dr. Krisna Murti, Sp.PA., Ph.D.
Kopromotor I : Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
Kopromotor II : Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes

membimbing mahasiswa :
Nama : dr. Phey Liana, Sp.PK
NIM : 04013622126010
Judul : Peran *Neutrophil Extracellular Traps (NETs)* dan Berbagai Faktor Risiko Lainnya Terhadap Derajat Keparahan dan Luaran Penyakit Pada Pasien Covid-19

Dekan,

Syarif Husin,
NIP 19611209199203100

DISERTASI

PERAN *NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS* BESERTA FAKTOR RISIKO DEMOGRAFIK, KLINIS DAN LABORATORIUM TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN DAN LUARAN COVID-19

PHEY LIANA

04013622126010

PROGRAM STUDI DOKTOR BIOMEDIK DAN SAINS

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

Dipindai dengan CamScanner

DISERTASI

PERAN *NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS* BESERTA FAKTOR RISIKO DEMOGRAFIK, KLINIS DAN LABORATORIUM TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN DAN LUARAN COVID-19

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Doktor Ilmu Sains Biomedis

PHEY LIANA
04013622126010

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023

Dipindai dengan CamScanner

HALAMAN PENGESAHAN

PERAN *NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS* BESERTA FAKTOR RISIKO DEMOGRAFIK, KLINIS DAN LABORATORIUM TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN DAN LUARAN COVID-19

DISERTASI
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Doktor Ilmu Sains Biomedis

Oleh:
PHEY LIANA
04013622126010

Palembang, 17 Januari 2023

Promotor
dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp.HLE(K)., M. Biotech. Stud., PhD.....
NIP. 196312101991032002

Kopromotor I
Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed
NIP. 197212291998031002

Kopromotor II
Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM, M.Kes
NIP. 199002072015104201

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Syarif Husin, M.S.
NIP. 196112091992031003

Dipindai dengan CamScanner

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul "Peran *Neutrophil Extracellular Traps* Beserta Faktor Risiko Demografik, Klinis dan Laboratorium Terhadap Derajat Keparahan dan Luaran Covid-19" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Januari 2023.

Palembang, 17 Januari 2023

Tim Penguji Disertasi

Ketua :
Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.Pd., Ked 1
NIP. 197306131999031001

Anggota:
dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp. HLE(K)., M.Biotech.Stud., Ph.D 2
NIP. 196312101991032002

Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed 3
NIP. 197212291998031002

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM, M.Kes 4
NIP. 199002072015104201

Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI 5
NIP. 1950322197703100

Dr. dr. Mohammad Zulkarnain, M.Med.Sc., PKK, Sp.KKLP 6
NIP, : 196109031989031002

Prof. dr. Rahajuningsih Dharma, SpPK(K), DSc. FACT 7

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Syarif Husin, MS
NIP. 196112091992031003

Ketua Program Studi
Doktor Biomedik dan Sains

Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E., Sp.ParK., Ph.D.
NIP. 195310041983031002

Dipindai dengan CamScanner

DISERTASI

PERAN *NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS* BESERTA FAKTOR RISIKO DEMOGRAFIK, KLINIS DAN LABORATORIUM TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN DAN LUARAN COVID-19

PHEY LIANA

04013622126010

PROGRAM STUDI DOKTOR BIOMEDIK DAN SAINS

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

DISERTASI

PERAN *NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS* BESERTA FAKTOR RISIKO DEMOGRAFIK, KLINIS DAN LABORATORIUM TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN DAN LUARAN COVID-19

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Doktor Ilmu Sains Biomedis

PHEY LIANA
04013622126010

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023

HALAMAN PENGESAHAN

PERAN *NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS* BESERTA FAKTOR RISIKO DEMOGRAFIK, KLINIS DAN LABORATORIUM TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN DAN LUARAN COVID-19

DISERTASI
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Doktor Ilmu Sains Biomedis

Oleh:
PHEY LIANA
04013622126010

Palembang, 17 Januari 2023

Promotor
dr. Krisna Murti, Sp.PA, M. Biotech. Stud., Ph.D ……
NIP. 196312101991032002

Kopromotor I
Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed ……
NIP. 197212291998031002

Kopromotor II
Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM, M.Kes ……
NIP. 199002072015104201

Mengetahui,
Ketua Program Studi Doktor Biomedik dan Sains

Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E., Sp.ParK., Ph.D.
NIP. 195310041983031002

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul "Peran *Neutrophil Extracellular Traps* Beserta Faktor Risiko Demografik, Klinis dan Laboratorium Terhadap Derajat Keparahan dan Luaran Covid-19" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Januari 2023.

Palembang, 17 Januari 2023

Tim Penguji Disertasi

Ketua :
Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.Pd., Ked ……
NIP. 197306131999031001

Anggota:
dr. Krisna Murti, Sp.PA, M.Biotech.Stud., Ph.D ……
NIP. 196312101991032002

Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed ……
NIP. 197212291998031002

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM, M.Kes ……
NIP. 199002072015104201

Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI ……
NIP. 1950322197703100

Dr. dr. Mohammad Zulkarnain, M.Med.Sc., PKK, Sp.KKLP ……
NIP, : 196109031989031002

Prof. dr. Rahajuningsih Dharma, SpPK(K), DSc. FACT ……

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran	**Ketua Program Studi Doktor Biomedik dan Sains**
dr. Syarif Husin, MS	Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E., Sp.ParK., Ph.D.
NIP. 196112091992031003	NIP. 195310041983031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Phey Liana
NIM : 04013622126010
Judul : Peran *Neutrophil Extracellular Traps* Beserta Faktor Risiko Demografik, Klinis dan Laboratorium Terhadap Derajat Keparahan dan Luaran Covid-19

Menyatakan bahwa Disertasi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim Promotor dan Ko-Promotor dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Disertasi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Indralaya, 17 Januari 2023

Phey Liana

ABSTRAK

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) merupakan penyebab pandemi *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19) yang berlangsung hingga saat ini. Sejumlah faktor telah menunjukkan keterkaitan dengan kematian pada pasien COVID-19, baik dari faktor demografik hingga pemeriksaan laboratorium. Salah satu faktor yang diperkirakan berpengaruh terhadap kondisi pasien COVID-19 adalah pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang tidak terkontrol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar NETs pada COVID-19 dan menganalisis hubungannya terhadap derajat keparahan penyakit dan prognostik *survival* 1 bulan serta mengembangkan pemodelan skor prognostik untuk pasien COVID-19 berdasarkan hasil identifikasi faktor risiko kematian pasien COVID-19. 145 pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dikumpulkan datanya pada periode Juli 2021 – Agustus 2022. Kelompok pasien kemudian dibagi berdasarkan derajat keparahan (ringan-sedang dan berat-kritis) dan luaran (*survive* dan *non-survive*). Analisis dilakukan secara univariat, bivariat, multivariat, uji *survival*, serta penentuan skor prognostik. Pada penelitian ini didapati bahwa varian SARS-CoV-2 utama adalah AY.23 pada periode pengambilan sampel bulan Juli – Agustus 2021. Sejumlah faktor yang mempengaruhi kesintasan pasien meliputi gejala klinis (batuk, sesak), *onset*, komorbid (gangguan imun, penyakit serebrovaskular), pemeriksaan fisik (penurunan kesadaran, saturasi oksigen, tekanan darah diastolik), serta pemeriksaan laboratorium (hitung leukosit, ureum, CRP, ferritin, dan prokalsitonin). Pemeriksaan NETs sendiri menunjukkan perbedaan bermakna secara klinis terkait keparahan dan kesintasan pasien COVID-19, namun tidak secara statistik. Pemodelan kesintasan menunjukkan bahwa variabel prediktor berupa komorbid gangguan imun, penurunan kesadaran, saturasi oksigen < 95%, laju pernafasan >24 kali per menit dan *onset* ≥ 7 hari merupakan model terbaik dengan sensitivitas 95%, spesifisitas 51% dan AUC 0,816. Pada sistem skoring, model distratifikasikan untuk *onset* ≥ 7 hari dan < 7 hari.

Kata kunci: COVID-19, derajat keparahan, NETs, skor prognostik, *survival*

ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). Several factors, ranging from demographics to laboratory tests, have been linked to death in COVID-19 patients. One of the possible factors that can affect COVID-19 patients' status is the neutrophil extracellular traps (NETs). The goal of this study is to determine the level of NETs in COVID-19 patients and analyze its relationship with disease severity and survival, in addition, to developing a prognostic score model for COVID-19 patients. One hundred forty-five confirmed COVID-19 patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang collected data from July to August 2022. The patients were then divided into groups based on severity (mild-moderate and severe-critical) and outcome (survive and non-survive). The analysis included univariate, bivariate, multivariate, survival tests, and prognostic score determination. The main SARS-CoV-2 variant identified in this study was AY.23 in the July-August 2021 sampling period. Clinical symptoms (cough, shortness of breath), *onset*, co-morbidities (immune disorders, cerebrovascular disease), physical examination (decreased consciousness, oxygen saturation, diastolic blood pressure), and laboratory tests all had an impact on patient survival (leukocyte count, urea, CRP, ferritin, and procalcitonin). The NETs themselves revealed clinically significant but not statistically significant differences in the severity and survival of COVID-19 patients. The survival modeling revealed that the predictor variables of comorbid immune disorders, decreased consciousness, respiratory rate ≥ 24 x/minute, oxygen saturation of 95%, and *onset* <7 days were the best models with a score of 2 and a sensitivity of 95%, specificity of 51%, and AUC of 0,816. In the scoring system, model was stratified based on *onset* (≥ 7 days and <7 days).

Keywords: COVID-19, NETs, prognostic score, severity level, *survival*

RINGKASAN

PERAN *NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS* BESERTA FAKTOR RISIKO DEMOGRAFIK, KLINIS DAN LABORATORIUM TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN DAN LUARAN COVID-19
Karya tulis ilmiah berupa Disertasi, Januari 2023
Phey Liana
Program Studi Doktor Sains dan Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
xxi + 135 halaman, 21 gambar, 22 tabel, 6 lampiran

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) merupakan penyebab pandemi *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19). Pandemi ini secara global memiliki *case fatality rate* (CFR) sebesar 1,2%, sementara di Indonesia nilai CFR-nya mencapai 2,6%. Berbagai faktor turut memperantarai kejadian kematian pada pasien COVID-19, baik dari faktor demografik seperti usia dan jenis kelamin hingga kelainan pada pemeriksaan laboratorium. Salah satu faktor yang dapat berpengaruh adalah pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang tidak terkontrol. Hal ini didasari keterkaitan NETs dengan neutrofil sebagai salah satu sel darah putih yang merespon infeksi. Penanda ini diharapkan dapat digunakan sebagai suatu alat/metode untuk membantu skrining pasien COVID-19 sejak awal masuk rumah sakit serta menurunkan morbiditas dan mortalitas kasus COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar NETs pada COVID-19 dan menganalisis hubungannya terhadap derajat keparahan penyakit dan prognostik *survival* 1 bulan serta mengembangkan pemodelan skor prognostik untuk pasien COVID-19 berdasarkan identifikasi faktor risiko kematian pasien. 145 pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dikumpulkan datanya pada periode Juli – Agustus 2022. Pasien diambil data demografik, klinis, dan pemeriksaan laboratorium termasuk NETs. Kelompok pasien kemudian dibagi berdasarkan derajat keparahan (ringan-sedang dan berat-kritis) dan luaran (*survive* dan *non-survive*). Analisis dilakukan secara univariat, bivariat, multivariat, uji *survival*, serta penentuan skor prognostik. Pada penelitian ini didapati varian SARS-CoV-2 utama adalah AY.23 pada periode *sampling* Juli-Agustus 2021. Sejumlah faktor yang mempengaruhi kesintasan pasien meliputi gejala klinis (batuk, sesak), *onset*, komorbid (gangguan imun, penyakit serebrovaskular), pemeriksaan fisik (penurunan kesadaran, saturasi oksigen <95%, tekanan darah diastolik ≥ 80 mg/Hg), serta pemeriksaan laboratorium (hitung leukosit ≥11.040 sel/uL, NLR ≥8,35, kadar ureum ≥35 mg/dL, kadar CRP ≥ 65,1 mg/L, kadar ferritin ≥ 786,45 ng/mL dan kadar prokalsitonin ≥ 0,375 ng/mL). Pemeriksaan NETs menunjukkan perbedaan bermakna secara klinis terkait keparahan dan kesintasan COVID-19, namun tidak secara statistik. Pemodelan kesintasan menunjukkan variabel prediktor komorbid gangguan imun, penurunan kesadaran, saturasi oksigen < 95%, laju pernafasan >24 kali per menit dan *onset* ≥ 7 hari merupakan model terbaik dengan skor ≥ 2 dengan sensitivitas 95%, spesifisitas 51% dan AUC 0,816. Pada sistem skoring, model distratifikasikan untuk *onset* ≥ 7 hari dan < 7 hari.

Kata kunci: COVID-19, derajat keparahan, NETs, skor prognostik, *survival*

SUMMARY

THE ROLE OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS AND DEMOGRAPHIC, CLINICAL, AND LABORATORY RISK FACTORS ON COVID-19 SEVERITY AND OUTCOME

Scientific Paper in the form of Dissertation, January 2023

Phey Liana

Biomedical Science Doctoral Program, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xxi + 135 pages, 21 figures, 22 tables, 6 appendixes

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). This pandemic has a global case fatality rate (CFR) of 1.2%, with Indonesia having a CFR of 2.6%. Several factors contribute to the death rate in COVID-19 patients, ranging from demographic factors like age and gender to abnormalities in laboratory tests. One factor that influences the condition of COVID-19 patients is the uncontrolled formation of neutrophil extracellular traps (NETs). This is because NETs are associated with neutrophils, among the first white blood cells to respond to infection. It is presumed that this marker will be used as a tool or method to aid in the early screening of COVID-19 patients from the time of hospital admission, thereby reducing morbidity and mortality in COVID-19 cases. This study aims to determine the level of NETs in COVID-19 patients, analyze its relationship to disease severity and prognostic survival at one month, and develop a prognostic score model for COVID-19 patients based on the identification of risk factors for death in COVID-19 patients. One hundred forty-five confirmed COVID-19 patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang collected data from July to August 2022. Patients' demographic, clinical, and laboratory examination data, including Neutrophil Extracellular Traps, were collected. The patient group was then divided according to severity (mild-moderate and severe-critical) and outcome (survive and non-survive). In the included patients, analysis was performed using univariate, bivariate, and multivariate analysis, survival tests, and determination of the prognostic score. The main SARS-CoV-2 variant identified in this study was AY.23 in the July-August 2021 sampling period. Clinical symptoms (cough, shortness of breath), co-morbidities (immune disorders, cerebrovascular disease), physical examination (lowered consciousness, oxygen saturation 95%, diastolic blood pressure 80 mg/Hg), and laboratory tests (leukocyte count ≥11,040 cells/uL, NLR ≥8.35, urea level ≥35 mg/dL, CRP level ≥65.1 mg/L, ferritin level ≥786.45 ng/mL, and procalcitonin level ≥0,375 ng/mL). The NETs themselves revealed clinically significant but not statistically significant differences in the severity and survival of COVID-19 patients. The survival modeling revealed that the predictor variables of comorbid immune disorders, decreased consciousness, oxygen saturation of <95%, respiratory rate >24 x/minute, and disease *onset* ≥ days were the best models with a score of 2 and a sensitivity of 95%, specificity of 51%, and AUC of 0.816. In the scoring system, model was stratified based on *onset* (≥ 7 days and <7 days).

Keywords: COVID-19, NETs, prognostic score, severity level, *survival*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya haturkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya disertasi dengan judul "Peran *Neutrophil Extracellular Traps* Beserta Faktor Risiko Demografik, Klinis dan Laboratorium Terhadap Derajat Keparahan dan Luaran Covid-19" ini dapat diselesaikan dengan baik. Laporan penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat memperoleh gelar doktor ilmu sains biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Semoga ilmu yang diraih ini dapat menjadi berkat dan bermanfaat bagi sesama manusia.

Pada kesempatan ini, izinkanlah Penulis untuk menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besamya kepada semua pihak, yang telah banyak membantu selama pendidikan Penulis ini. Penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada Rektor Universitas Sriwijaya, **Prof. Dr. Ir. Anis Saggaf, MSCE, IPU,** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, **dr. Syarif Husin, M.S**, beserta jajaran dekanat atas kesempatan yang diberikan sehingga penulis dapat menjalani pendidikan dalam Program Dokter Biomedik dan Sains di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan baik. Pembuatan laporan penelitian ini tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, pengarahan, bantuan serta waktu dari berbagai pihak.

Penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada Koordinator Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri, **Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, SpParK, Ph.D.** Penulis juga ingin menghaturkan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para Promotor dan Ko-Promotor dalam penelitian ini, yaitu **dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp, HLE(K)., M. Biotech. Stud., Ph.D, Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed,** serta **Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM, M.Kes**, yang tanpa batas memberikan waktu, semangat dan kontribusi dalam menyelesaikan disertasi ini. Terima kasih sudah memberikan yang terbaik kepada penulis selama proses pendidikan S3 Program Studi Sains Biomedis dan menghasilkan karya ilmiah dalam disertasi ini.

Ucapan terima kasih juga penulis haturkan kepada para penguji, yaitu **Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, Dr. dr. Mohammad Zulkarnain, M.Med.Sc., PKK, Sp.KKLP, dan Prof. dr. Rahajuningsih Dharma,**

SpPK(K), DSc. FACT atas masukan, saran dan ide sehingga disertasi ini dapat menjadi lebih baik dan bermanfaat.

Rasa syukur dan terima kasih juga Penulis ucapkan kepada Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta para jajaran direksi yang telah memberikan kesempatan, dukungan, dan izin dalam proses penelitian yang menggunakan data pasien di lingkup RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terkira kepada tim yang terlibat penelitian ini, yaitu **dr. Tungki Pratama Umar, Sri Hartati Lubis, AMd.Ak, Imelda Sari, AMAK, Meity Rulina, AMd.Ak, Reni Apriani Rosya, AMd.Ak, Romaida Simamora, AMAK, Dian Puspita Sari, AMAK, Nyayu Nita Septiana, AMAK, Betaria Fransiska, AMAK, dan semua tim relawan**. Penulis ingin menyampaikan apresiasi sebesar-besarnya atas semua bantuan, dan kerja kerasnya dalam menuntaskan penelitian ini. Selain itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada **Prof. dr. Amin Soebandrio W. Kusumo, Ph.D, Sp.MK(K), drh. Safarina G. Malik, MS., Ph.D, Frilasita Aisyah Yudhaputri, S.Si, MBiomedSc., dan semua yang terlibat pada pengerjaan WGS SARS CoV-2 di Lembaga Biologi Molekuler Eijkman** yang telah memfasilitasi pemeriksaan WGS SARS CoV-2 yang digunakan dalam penelitian ini. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada **dr. Nelda Aprilia Salim, Sp.PD** yang telah membantu dalam melengkapi data penelitian ini sehingga penelitian dapat dilaksanakan. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada **Dr. dr. Ahmad Ghiffari, M. Kes** yang telah memperkenalkan pemeriksaan WGS di Lembaga Biologi Molekuler Eijkmann sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarmya, penulis haturkan kepada ketua KSM Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium RSMH Palembang**, dr. Eny Rahmawati, M.Sc, Sp.PK(K)** yang telah memberikan ijin, kesempatan dan dukungan selama proses penelitian.

Rasa terima kasih ini juga penulis ucapkan kepada guru-guruku, senior, sejawat, dan admin di KSM dan Bagian Patologi Klinik RSMH/FK Unsri

Palembang **Prof. dr. PM. Chatar, Sp.PK(K) (Alm), dr. Nugroho, Sp.PK, dr. Wisman Tjandra, Sp.PK (Alm), dr. Yusma Arif (Almh), dr. Theresia Simon, dr. Rusmiyati, Sp.PK, M.Sc, dr. Hasrul Han, M. Phil, dr. Kemas Yakub, Sp.PK, M. Kes, dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp.PK, MSi.Med, dr. Verdiansah, Sp.PK, MMRS, dr. Desi Oktariana, M. Biomed, dr. Sarah Dwi Ambiki, M.Sc, Sp.PK, dr. Mastiar Endang Frida Siahaan, M. Kes, Sp.PK(K), dr. Dessy, M. Kes, Sp.PK, Pak Robby** yang telah memberikan dukungan, semangat dan doa demi keberhasilan dan penyelesaian disertasi penulis.

Kepada rekan-rekan seperjuangan mahasiswa Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri angkatan ke-4, **dr. Irawan Sastradinata, Sp.OG, S.H., Sp.OG, Subsp.Onk, MARS, dr. RM. Indra, Sp.A(K), dr. Susilawati, M. Kes, dr. Dalilah, M. Kes, dr. Nita Parisa, M.Bmd.,** yang telah saling membantu memberikan dukungan dan dorongan agar tidak pantang mundur dalam berjuang mencapai target akhir pada studi doktoral diucapkan terima kasih banyak atas semua kerjasamanya. Kepada teman Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri lainnya, **Dr. dr. Hartati, Sp.OG, Subsp. Obginsos,** terima kasih atas saran dan masukan yang diberikan dalam proses penyelesaian disertasi ini.

Terima kasih juga kepada semua staf yang bekerja di **Laboratorium Sentral RSMH, Laboratorium RS Myria Palembang dan Laboratorium Patologi Klinik Balai Besar Laboratorium Klinik Palembang** yang telah memberikan semangat, bantuan dan doa sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Terima kasih dan rasa syukur yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada kedua orang tua tercinta **Wondoro dan Yenny Chandra (almh)** beserta **mertua Alex Chandra** dan **Lanny Lim** atas semua curahan kasih, pendidikan, teladan, serta pengorbanan yang telah mereka berikan sehingga penulis dapat mencapai tahapan seperti saat ini. Penulis juga ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan saudara-saudara kandung, saudara-saudara ipar, dan keponakan selama ini **Venny, Yeyen, Welly Surya** dan **Martina** serta anggota keluarga lain yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih dan permohonan maaf kepada

keluarga Penulis, yang selalu mendukung, berdoa, dan menjadi motivasi Penulis untuk selalu melakukan yang terbaik. Kepada suami, **dr. Ronald Chandra, Sp.A (K), t**erima kasih yang sebesar-besarnya telah mendampingi kehidupan penulis selama 13 tahun, selalu memberikan dukungan moril, cinta kasih, serta kesabaran dalam mendampingi dalam setiap fase perjalanan kehidupan. Kepada anak-anak tercinta, **Cathlyn Pherone Chandra** dan **Nicholas Debastian Chandra**, terima kasih atas semua pengertian, doa, dan dukungannya. Maafkan *mommy* yang mungkin tidak sengaja telah mengabaikan kalian karena kesibukan ini. Tetaplah menempuh pendidikan dan meraih cita-cita setinggi mungkin untuk bekal kehidupan di masa depan.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih memiliki sejumlah kekurangan. Atas dasar tersebut, penulis menerima segala kritik dan saran yang membangun dalam proses perbaikan penelitian ini maupun penelitian lanjutan di masa depan. Semoga tulisan ini dapat turut berkontribusi dalam memajukan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kedokteran dan kesehatan dan memberi manfaat bagi seluruh umat manusia.

Palembang, Januari 2023

Phey Liana

DAFTAR ISI

Halaman
HALAMAN JUDUL..... i
HALAMAN PENGESAHAN..... .ii
HALAMAN PERSETUJUAN..... iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS..... iv
ABSTRAK.....v
ABSTRACT..... vi
RINGKASAN..... vii
SUMMARY viii
KATA PENGANTAR ix
DAFTAR ISI..... xiii
DAFTAR GAMBAR..... xvii
DAFTAR TABEL..... xix
DAFTAR LAMPIRAN..... xx
DAFTAR SINGKATAN..... xxi
BAB I. PENDAHULUAN
1.1 Latar Belakang..... 1
1.2 Rumusan Masalah..... 3
1.3 Hipotesis Penelitian.....4
1.4 Tujuan Penelitian.....4
1.4.1 Tujuan Umum..... 4
1.4.2 Tujuan Khusus..... 4
1.5 Manfaat Penelitian.....5
1.5.1 Pelayanan Kesehatan.....5
1.5.2 Bidang Pendidikan (Ilmu Pengetahuan).....5
1.5.3 Bidang Penelitian dan Pengembangan..... 5

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA
2.1 COVID-19..... 6

2.1.1 Epidemiologi..... 6
2.1.2 Etiopatogenesis.....7
2.1.3 Diagnosis.....9
2.1.4 Pemeriksaan Laboratorium..... 12
a. Pemeriksaan Hematologi dan Kimia Klinik..... 12
b. Pemeriksaan Hemostasis..... 13
c. Pemeriksaan Imunoserologi.....13
d. Deteksi Varian..... 15
2.1.5 Parameter Laboratorium dan Prognosis Pasien COVID-19.. 18
2.2 *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs).....19
2.2.1 Definisi dan Struktur NET…….. 19
2.2.2 Pembentukan NETs (NETosis)……... 22
2.2.3 Pemeriksaan NETs…….. 26
2.3 NETs dan *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) 31
2.4 Potensi Terapi dengan Target NETs untuk Menghadapi Infeksi SARS-CoV-2..... 41
2.5 Kerangka Teori..... 43
2.5 Kerangka Konsep..... 44

BAB III. METODE PENELITIAN
3.1 Jenis Penelitian..... 45
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian..... 45
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian..... 45
3.3.1 Populasi.....45
3.3.1.1 Populasi Target..... 45
3.3.1.2 Populasi Terjangkau..... 45
3.3.2 Sampel Penelitian.....45
3.3.2.1 Besar Sampel.....45
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel.....46
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....46
3.3.3.1 Kriteria Inklusi..... 46

3.3.3.2 Kriteria Eksklusi.....46
3.4 Variabel Penelitian..... 47
3.4.1 Variabel Bebas.....47
3.4.2 Variabel Terikat..... 47
3.5 Definisi Operasional.....48
3.6 Cara Pengumpulan Data.....53
3.7 Alur Penelitian.....54
3.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data..... 54
3.8.1 Analisis Deskriptif 54
3.8.2 Analisis Inferensial..... 55
3.8.2.1 T-test Independent atau Mann-Whitney..... 55
3.8.2.2 Chi-Square atau Exact Fisher.....55
3.8.2.3 *Receiver Operating Characteristic* (ROC).....55
3.8.2.4 Analisis *Survival*..... 55

BAB IV. HASIL

4.1. Identifikasi Jenis Varian SARS CoV-2 di RSMH pada Periode Juli – September 2021……..... 58
4.2. Gambaran Demografik (Usia, Jenis Kelamin) dan Klinis (komorbid dan gejala klinis) Subyek Penelitian 58
4.3. Gambaran Pemeriksaan Fisik Subyek Penelitian 63
4.4. Gambaran Pemeriksaan Laboratorium Subyek Penelitian 66
4.5. Kadar NETs Berdasarkan Derajat Keparahan dan Luaran Pasien COVID-19 71
4.6. Kadar NETs sebagai Prognostik *Survival* 1 Bulan pada Pasien COVID-19 71
4.7. Peran Faktor Risiko Demografik, Klinis dan Laboratorium terhadap S*urvival Rate* Pasien COVID-19 72
4.8. Skor Prognostik untuk Pasien COVID-19 berdasarkan Identifikasi Faktor Risiko 76
4.9. Penilaian Kualitas Model Prognostik 80

4.10. Pengembangan Sistem Skoring Model 85

BAB V. PEMBAHASAN

5.1. Identifikasi Jenis Varian SARS CoV-2 di RSMH pada Periode Juli – September 2021 88
5.2. Temuan Status Demografik Pasien COVID-19 88
5.3. Temuan Pemeriksaan Fisik Pasien COVID-19 93
5.4. Temuan Pemeriksaan Laboratorium Pasien COVID-19 96
5.5. Kadar NETs Berdasarkan Derajat Keparahan dan Luaran Pasien COVID-19 100
5.6. Pengembangan Skor Prognostik Berdasarkan Faktor Risiko yang Diidentifikasi 102

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan 108
6.2. Saran 109

DAFTAR PUSTAKA..... 110
LAMPIRAN 135

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1. Deteksi antigen rekombinan spesifik SARS-CoV-2 menggunakan membran nitroselulosa 14
Gambar 2.2. Alur deteksi panel genotipik terhadap varian SARS-CoV-2 16
Gambar 2.3. Analisis filogenetik genom SARS-CoV-2 yang ditemukan di Indonesia 17
Gambar 2.4. Struktur *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs). 21
Gambar 2.5. Mekanisme kematian seluler neutrofil sebagai respon terhadap patogen, yaitu NETosis, apoptosis dan nekrosis 22
Gambar 2.6. Skema proses pembentukan NETs (NETosis) 24
Gambar 2.7. Mekanisme NETosis, secara klasik (suicidal) maupun vital 25
Gambar 2.8. Gambaran *scanning electron microscopy* sel neutrofil yang menjalani proses NETosis 27
Gambar 2.9. Temuan pemeriksaan *flow cytometry* yang menggunakan marka pengganti NETs, yaitu MPO dan sel yang memiliki hasil positif a*nti-H3-Histone* 29
Gambar 2.10. Mekanisme pelepasan NETs dan perannya dalam proses *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) 36
Gambar 2.11. Kadar kompleks MPO-DNA pada pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di ICU selama <14 hari, ≥21 hari dan meninggal 38
Gambar 2.12. Perjalanan kasus COVID-19 dan fenomena yang ditemui 39
Gambar 2.13. Kerangka Teori 43
Gambar 2.14. Kerangka Konsep 44
Gambar 3.1. Alur Penelitian 54
Gambar 4.1. Klasifikasi subyek penelitian 57
Gambar 4.2. Distribusi *lineage* varian Delta periode Juli – September 2021 58

Gambar 4.3. Kurva survival COVID-19 berdasarkan kadar NETs 72
Gambar 4.4 Contoh kartu Skoring Pasien COVID-19 87

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1. Kriteria Gejala Pasien Covid-19 10
Tabel 2.2. Jenis *Variant of Concern* yang telah ditetapkan WHO 15
Tabel 2.3. Jenis *Variant of Interest* yang telah ditetapkan WHO 16
Tabel 2.4. Ringkasan protein terkait NETs, lokasi dan fungsinya 21
Tabel 2.5. Karakteristik Tipe NETosis 26
Tabel 2.6. Perbandingan penanda NETosis dan metode deteksi NETosis 31
Tabel 3.1. Definisi operasional 48
Tabel 4.1. Karakteristik Demografik dan Klinis Pasien COVID-19 60
Tabel 4.2. Hasil Pemeriksaan Fisik Pasien COVID-19 65
Tabel 4.3. Gambaran Pemeriksaan Laboratorium Pasien COVID-19 68
Tabel 4.4. Distribusi *Hazard ratio* (HR) beserta 95% *Confidence Interva*l (95%CI) dari variabel penelitian 73
Tabel 4.5 .Hasil uji multivariat tahap awal model 1 78
Tabel 4.6 Hasil uji multivariat tahap akhir model 1 78
Tabel 4.7 Hasil uji multivariat tahap awal model 2 79
Tabel 4.8 Hasil uji multivariat tahap akhir model 2 79
Tabel 4.9 Hasil uji multivariat tahap awal model 3 80
Tabel 4.10 Hasil uji multivariat tahap akhir model 3 80
Tabel 4.11. Perbandingan Kualitas Berbagai Model Prognostik 81
Tabel 4.12. Uji *Confounding* usia pada model 2 82
Tabel 4.13. Interaksi jenis kelamin, usia dan *onset* pada model 2 83
Tabel 4.14. Skor untuk setiap prediktor dari model 2A 86
Tabel 4.15. Model 2A berdasarkan *onset* 86

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Etik..... 135
Lampiran 2. Izin Penelitian 136
Lampiran 3. Analisis Statistik..... 137
Lampiran 4. Data Sampel (Data Demografik dan Klinis)..... 187
Lampiran 5. Data Sampel (Pemeriksaan Fisik dan Laboratorium)..... 190
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup..... 193

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: *Angiotensin Converting Enzyme*-2
aCL	: antikardiolipin
ANCA	: *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*
APTT	: *Activated Partial Thromboplastin Time*
ARDS	: *Acute respiratory disease syndrome*
ALC	: *absolute lymphocyte count*
ALT	*: alanine aminotransferase*
AST	*: aspartate aminotransferase*
AT	: antitrombin
AUC	: *Area under curve*
BKB1R	: *bradykinin receptor B1*
BMI	: *Body Mass Index*
BUN	: *Blood Urea Nitrogen*
C3	: komplemen komponen 3
C5	: komplemen komponen 5
CCI	: *Charlson comorbodity index*
CCL2	: *Chemokine (C-C Motif) Ligand 2*
CCL5	: *Chemokine (C-C Motif) Ligand 5*
CSS	: *scoring system of* COVID-19
CD4	: *Cluster Differentiation 4*
CD8	: *Cluster Differentiation* 8
CD38	: *Cluster Differentiation* 38
CDC	: *Center of Disease Control*
CEACAM1	: *Carcinoembryonic antigen-related Cell Adhesion Molecule* 1
cfDNA	: *cell free*-DNA
CFR	: *Case Fatality Rate*
CI	: *Confidence Interval*
CK-MB	*: Creatine kinase-myocardial band isoenzyme*
COVID-19	: *Coronavirus disease* 2019
COPS	: COVID-19 *prognosis score*
CPAP	: *continuous positive airway pressure*
CRP	: *C-Reactive Protein*
CRS	: *Cytokine Release Syndrome*
CT Scan	: *Computerized Tomography Scan*
CT *value*	: *Cycle Treshold value*
CXCL1	: *Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 1*
CXCL5	: *Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 5*
CXCL8	: *Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 8*
DABK	: *des-Arg9 bradykinin*
DAMP	: *damage-associated molecular patterns*

DAPI : *4′,6-diamidino-2-phenylindole*
DIC : *Disseminated intravascular coagulation*
DMVs : *Double Membrane Vesicles*
DNA : deoxyribonucleic acid
DNase I : *Deoxyribonuclease I*
DNase1L3 : *Deoxyribonuclease 1–like 3*
GAS6 : *growth arrest specific protein* 6
GM-CSF : *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*
GSAID : *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*
HIF-1α : *Hypoxia-Inducible Factor-1α*
his-DNA : histon DNA
HIV : *Human Immunodeficiency Virus*
HLA-DR : *Human Leukocyte Antigen-DR*
HR *: hazard Ratio*
H3cit : *Citrullinated histone* H3
HWF : *Hierarchically well formulated*
ICU : *Intensive Care Unit*
IFN γ : Interferon γ
IgA : Imunoglobulin A
IgG : Imunoglobulin G
IgM : Imunoglobulin M
IL-1 : Interleukin-1
IL-1 β : Interleukin-1 beta
IL-2 : Interleukin-2
IL-6 : Interleukin-6
IL-8 : Interleukin-8
IL-17A : Interleukin-17 Alfa
IRF3 : *interferon regulatory transcription factor-3*
ISARIC : *International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium*
IVIG : *Intravenous Immunoglobulin Therapy*
LA : Lupus antikoagulan
LDH : *Lactat dehydrogenase*
LDIB : *low-density inflammatory band*
LGALS9 : *locus for the transcript soluble galactoside-binding lectin* 9
LPS : lipopolisakarida
MCP-1 : *Monocyte Chemoattractant Protein 1*
MERS : *Middle East Respiratory Syndrome*
MERS-CoV : *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*
MIP-2 : *Macrophage Inflammatory Protein-2*
MOI *: multiplicities of infection*
MPO : *myeloperoxidase*
MPO-DNA *: myeloperoxidase*-DNA

mRNA : *Messenger* RNA
NAAT : *Nucleic Acid Amplification Test*
NADPH : *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*
NE : Neutrofil elastase
NETs : *neutrophil extracellular traps*
NK *Cell* : *Natural Killing Cell*
NLR : Neutrofil limfosit rasio
NO : *nitric oxide*
NOX : NADPH oksidase
ORF : *Open Reading Frame*
PAD4 : *Peptidylarginine Deaminase 4*
PAF : *Platelet activating factor*
PAMPs *: Pathogen Associated Molecular Patterns*
PaO2 : *Partial pressure* of O2
PC : Protein C
PEEP : *Positive End Expiratory Pressure*
PF4 : *Platelet factor* 4
PKC : Protein Kinase C
PMA : *phorbol myristate acetate*
PPI : Program pengendalian infeksi
PPOK : Penyakit Paru Obstruktif Kronik
PS : Protein S
PT : *Prothrombin Time*
RLR : RIG-I-*like receptor*
ROC : *Receiver Operating Characteristic*
rt-RT PCR : *Real time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*
SARI : *Severe Acute Respiratory Infection*
SARS : *Severe acute respiratory syndrome*
SARS-CoV-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
sAXL : *soluble* AXL *receptor tyrosine kinase*
SEM : *Scanning electron microscope*
SIRS : *systemic inflammatory response syndrome*
SpO_2 : Saturasi Oksigen
STEMI : *ST segment elevation myocardial infarction*
TAT : Trombin-antitrombin
Tc : *T cytotoxic*
TCM *: Tes cepat molekuler*
TEM : *transmission electron microscope*
TF *: Tissue factor*
Th : *T helper*
TLR : *Toll-like receptor*
TMPRSS2 : Transmembran Protease Serin 2
TNF-α : *Tumour Necrotizing Factor* α
VoC : *Variant of concern*

VoI : *Variant of interest*
vWF : faktor Von Willebrand
WGS : *Whole Genome Sequencing*
WHO : *World Health Organization*
WBC : *White blood cell*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)-2 pertama kali dilaporkan di Wuhan, China pada bulan Desember 2019.[1] Penyakit yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV2 oleh Badan Kesehatan Dunia disebut dengan *coronavirus disease 2019* (COVID-19).[2] Dalam kurun dua tahun, kasus COVID-19 dilaporkan sebanyak 517.076.499 kasus dengan kematian sebanyak 6.275.922 kasus (data pada tanggal 8 Mei 2022).[3] Laporan kasus di Indonesia berdasarkan Gugus Tugas COVID-19 hingga 8 Mei 2022 mencatat 6.141.371 kasus konfirmasi dan 156.379 kasus kematian [*Case Fatality Rat*e (CFR) 2,6%]. Laporan kasus COVID-19 untuk Provinsi Sumatera Selatan hingga 8 Mei 2022 tercatat 80.443 kasus konfirmasi dan 3.341 kasus kematian (CFR 4,2%). Kota Palembang menjadi kota dengan kasus COVID-19 tertinggi di Sumatera Selatan yaitu 43.880 kasus.[5]

Sebagai mekanisme pertahanan tubuh tahap awal, neutrofil diduga memiliki peran protektif dalam membunuh patogen melalui proses fagositosis dan pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs).[1,4,5] *Neutrophil extracellular traps* pertama kali dikenalkan oleh Brinkmann dkk pada tahun 2004,[6,7] terdiri dari unsur nukleus (kromatin DNA dan histon) dan granular neutrofil.[8] Walaupun NETs memiliki peran protektif, pembentukan NETs yang tidak terkontrol akibat infeksi virus akan menyebabkan peningkatan respon imun dengan dihasilkannya sitokin atau kemokin yang berlebihan (badai sitokin) yang berakibat terjadinya sindroma distress pernapasan akut, sindroma respon inflamasi sistemik, sepsis pada COVID-19.[1,9]

Pembentukan NETs oleh SARS-CoV-2 dapat terjadi secara langsung melalui mekanisme yang bergantung pada akses *Angiotensin Converting Enzyme*-2 (ACE2), aktivasi Transmembran Protease Serin 2 (TMPRSS2) dan replikasi virus[10] atau secara tidak langsung melalui lingkungan inflamasi yang dihasilkan oleh sel endotel dan epitel yang terinfeksi virus. Interferon gamma (IFN)-γ yang

dihasilkan saat infeksi virus dapat menginisiasi neutrofil untuk membentuk NETs.[11] NETosis, suatu mekanisme pertahanan khusus yang dikembangkan oleh sel neutrofil (salah satu bentuk leukosit) memegang peran penting dalam proses trombosis vena dan arterial bahkan mikrovaskular.[9] Koagulasi tersebut awalnya merupakan upaya pertahanan tubuh pejamu untuk mengeliminasi patogen namun pada pasien kritis ternyata lebih menimbulkan kerugian sehubungan dengan pembentukan mikrotrombus dan deposisi platelet pada paru.[12] Kadar NETs dapat dinilai dengan memeriksa kadar *citrullinated histone* (cit H)-3 dalam darah dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).[13]

Berbagai laporan saat ini menunjukkan keterlibatan NETs dalam patogenesis COVID-19, seperti: 1) Neutrofilia dan rasio neutrofil terhadap limfosit yang berhubungan dengan keparahan COVID-19,[14–17] 2) NETs ditemukan pada pembuluh darah paru pasien COVID-19,[5,10,12,18–20] 3) Neutrofil pasien COVID-19 secara spontan dapat membentuk NETs,[5,10,12,21,22] 4) Plasma dari pasien COVID-19 dapat menginduksi pelepasan NETs dari neutrofil kontrol sehat[12,23,24] dan 5) Penanda sirkulasi pembentukan NETs berhubungan dengan keparahan COVID-19.[5,12,21,24,25] Pembentukan NETs terlihat berperan dalam kondisi berat COVID-19 mengakibatkan pentingnya pemahaman lebih lanjut pada infeksi SARS-CoV-2.[26] Walaupun telah dilaporkan peningkatan NETs pada pasien COVID-19 berat dan hubungannya dengan keparahan penyakit namun belum didapatkan publikasi terkait peran NETs terhadap progresivitas keparahan COVID-19 secara khusus. Hal ini diharapkan agar terdapat penanda secara dini yang dapat menilai progresifitas keparahan COVID-19, dengan demikian dapat digunakan untuk mengetahui keberhasilan respon terapi dan bahkan sebagai target terapi infeksi SARS-CoV-2.

Banyak kasus COVID-19 berakhir dengan kematian terutama pada mereka yang bergejala klinis berat/kritis sehingga perlu diidentifikasi faktor risiko yang dapat memprediksi kematian pada COVID-19. Beberapa peneliti mengindentifikasi faktor risiko kematian dalam suatu skor yang diharapkan dapat mendeteksi keparahan atau kematian pasien sedini mungkin. WHO melalui *International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium*

(ISARIC) mengembangkan *4C mortality*.[27] Skor ini mendapatkan usia, jenis kelamin, jumlah komorbiditas, kecepatan pernafasan, saturasi oksigen perifer, tingkat kesadaran, kadar urea dan *C-reactive protein* (CRP) berperan pada mortalitas pasien. Sementara itu, Shang, dkk (China) mengembangkan skor yang dikenal dengan *scoring system of* COVID-19 (CSS).[28] CSS menilai variabel usia tua, penyakit jantung koroner, persentase limfosit, prokalsitonin dan D-dimer sebagai faktor independen kematian pasien. Shang, dkk kemudian membagi pasien menjadi dua kelompok yaitu kelompok risiko rendah (skor 0-2) dan kelompok risiko tinggi (skor >2). Dari penelitian tersebut, ternyata didapatkan perbedaan faktor risiko yang berperan pada kematian pasien di berbagai negara, hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan populasi penelitian.[27–29] Di Indonesia, belum ditemukan publikasi terkait identifikasi faktor risiko secara detail yang kemudian dikembangkan menjadi sebuah skor untuk menilai atau memprediksi keparahan dan kematian pada pasien COVID-19. Karena itu, penelitian untuk menilai faktor risiko kematian pasien COVID-19 perlu dilakukan. Salah satunya dengan menilai peran NETs terhadap keparahan pasien COVID-19. Diharapkan penanda ini dapat digunakan sebagai suatu alat/metode yang dapat membantu skrining dini pasien COVID-19 sejak awal masuk rumah sakit. Dengan demikian, akan mempermudah klinisi untuk penanganan pasien serta dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas kasus COVID-19.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar NETs pada kelompok pasien COVID-19 ringan-sedang dan berat-kritis?
2. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar NETs antara kelompok COVID-19 yang bertahan hidup dan kelompok COVID-19 yang meninggal dalam 1 bulan?
3. Apakah kadar NETs dapat dijadikan sebagai prognostik *survival* dalam 1 bulan pada pasien COVID-19 dan apa saja faktor-faktor yang mempengaruhi

survival rate pasien COVID-19 dan dapat dijadikan sebuah skor prognostik berdasarkan hasil identifikasi dari faktor risiko tersebut?

1.3 Hipotesis penelitian

Kadar NETs dan faktor risiko demografik, klinis dan laboratorium berperan sebagai faktor prognostik *survival* 1 bulan pada pasien COVID-19.

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui kadar NETs pada COVID-19 dan menganalisis hubungannya terhadap derajat keparahan penyakit dan prognostik *survival* 1 bulan

1.4.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengidentifikasi jenis varian SARS CoV-2 yang ditemukan di RSMH pada bulan Juli – September 2021.
2. Mengidentifikasi gambaran demografik (usia, jenis kelamin) klinis (komorbid, gejala klinis, tanda vital, IMT) dan laboratorium (hematologi, hemostasis dan serologi) pasien COVID-19.
3. Membandingkan kadar NETs antara kelompok COVID-19 ringan-sedang dan berat-kritis.
4. Membandingkan kadar NETs antara kelompok COVID-19 yang bertahan hidup dan kelompok COVID-19 yang meninggal dalam 1 bulan.
5. Menganalisis peran kadar NETs sebagai prognostik *survival* 1 bulan pada pasien COVID-19.
6. Menganalisis faktor risiko demografik, klinis dan laboratorium yang dapat mempengaruhi *survival rate* pasien COVID-19.
7. Mengembangkan sebuah skor prognostik untuk pasien COVID-19 berdasarkan hasil identifikasi faktor risiko tersebut.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Pelayanan Kesehatan

- Memberikan informasi varian virus SARS CoV-2 yang dikaitkan dengan klinis, respons vaksin, dll.
- Memberikan peluang yang lebih besar untuk memprediksi derajat keparahan penyakit dan prognostik *survival* penderita COVID-19.
- Membuka peluang untuk ditemukan sebuah skor prognostik yang dapat digunakan untuk pelayanan kesehatan di rumah sakit.

1.5.2. Bidang Pendidikan (Ilmu Pengetahuan)

- Memberikan dasar ilmiah dalam melengkapi landasan teoritis dan pemahaman patogenesis tentang peran NETs pada pasien COVID-19, khususnya mengenai hubungannya dengan derajat keparahan penyakit dan prognostik *survival*-nya.
- Memberikan gambaran epidemiologi terkait jenis varian SARS CoV-2 yang berkembang di Sumatera Selatan khususnya Kota Palembang.
- Memberikan kontribusi berupa suatu skor prognostik untuk memprediksi kematian pada COVID-19.

1.5.3 Bidang Penelitian dan Pengembangan

- Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran NETs dan mediator lain pada COVID-19.
- Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait validasi skor prognostik untuk COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.COVID-19

2.1.1 Epidemiologi

Laporan internasional hingga tanggal 8 Mei 2022 menunjukkan bahwa terdapat 517.076.499 kasus konfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan 6.275.922 kematian. Amerika Serikat memiliki kasus terkonfirmasi terbanyak, yaitu sebesar 83.567.707 dengan 1.024.525 kasus di antaranya berakhir dengan kematian.[30] Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tanggal 8 Mei 2022 tercatat sebanyak 6.141.371 kasus konfirmasi dengan angka kematian sebesar 156.379 dan 520.910 kasus aktif. DKI Jakarta memiliki kasus terkonfirmasi kumulatif terbanyak, yaitu 1.112.077 kasus (21,9% angka nasional) dan angka kematian 14.239. Sedangkan daerah dengan kasus kumulatif tersedikit yaitu Gorontalo dengan 12.266 kasus dan angka kematian 461. Pada wilayah Sumatera Selatan terdapat 68.605 kasus (1,3% nasional) dengan angka kematian 3.100.[31] Pada penelitian terhadap pasien terkonfirmasi COVID-19 di Jakarta didapatkan bahwa usia rata-rata pasien adalah 45,8 tahun. Mayoritas pasien berasal dari kelompok usia 20 hingga 49 tahun dan 50 hingga 69 tahun (masing-masing 51,2% dan 37,6%, dari total populasi). Pasien yang meninggal berusia jauh lebih tua dibandingkan pasien yang berhasil selamat. Selain itu, analisis berdasarkan kelompok usia juga menunjukkan perbedaan signifikan dalam risiko kematian dengan lebih banyak pasien pada usia 50 sampai 69 tahun serta lebih dari 70 tahun. Pasien laki-laki lebih banyak dalam populasi dan di antara pasien yang meninggal.[32,33]

Di antara semua penyakit penyerta, hipertensi menjadi penyakit yang paling umum dilaporkan (18,3%), diikuti oleh diabetes (11,1%), penyakit jantung (6,9%), dan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) (5,6%). Komorbiditas dapat dijumpai pada 83,6% pasien terkonfirmasi COVID-19. Proporsi penderita hipertensi, diabetes, penyakit jantung, dan penyakit ginjal secara signifikan lebih

tinggi pada pasien yang meninggal dunia. Proporsi pasien dengan gejala dan pneumonia tersebut juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal.[33] Di antara berbagai komorbiditas yang ditemukan, status PPOK [*Hazard Ratio* (HR): 2,68], diabetes mellitus (HR: 1,59), hipertensi (1,58) serta keganasan (HR: 3,50) adalah faktor risiko yang dikaitkan dengan peluang kematian pasien.[34] Prognosis yang lebih buruk juga dijumpai pada pasien dengan usia tua serta kondisi dispnea [terkait *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS)].[33,35] Pada pasien yang berusia >65 tahun, peningkatan kematian dihubungkan dengan gangguan respon imun dan cenderung memiliki kondisi yang lebih serius dan respon terhadap pengobatan yang lebih buruk.[36]

2.1.2 Etiopatogenesis

SARS-CoV-2 dapat melewati membran mukosa, terutama nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan ACE2, seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal.[37] Protein S pada SARS-CoV-2 memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target melalui reseptor ACE2, dan bergantung pada *priming* protein S ke protease selular, yaitu TMPRSS2.[38]

Antigen SARS-CoV-2 kemudian dapat merangsang imunitas humoral dan seluler tubuh, yang dimediasi oleh sel T dan B, selain oleh sistem imun bawaan melalui *Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors* (RLR), *Nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors* (NLR), dan *Toll-like receptors* (TLR). Hal ini selanjutnya akan menstimulasi produksi interferon, serta memicu munculnya efektor antivirus seperti sel CD8+, sel *Natural Killer* (NK), dan makrofag.[39]

Pola munculnya antibodi terhadap SARS-CoV memiliki pola produksi IgM dan IgG yang khas, yaitu antibodi IgM spesifik menghilang pada akhir minggu ke-12, sedangkan antibodi IgG dapat bertahan lama, menunjukkan peran protektif yang dimiliki. Laporan terbaru menunjukkan jumlah sel CD4þ dan CD8þT dalam darah periferal pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 berkurang secara signifikan, sedangkan status aktivasinya terjadi berlebihan, terbukti dengan

proporsi *Human Leukocyte Antigen*-DR (HLA-DR) yang tinggi (CD4 3,47%) dan CD38 (CD8 39,4%). Demikian pula, respons fase akut pada pasien dengan SARS-CoV dikaitkan dengan penurunan dari sel CD4þT dan CD8þT.[40]

Infeksi dari virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan disebut "badai sitokin". Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin [Inteleukin-6 (IL-6), t*umor necrotizing factor* α (TNFα), Interleukin-8 (IL-8), *Monocyte Chemoattractant Protein* 1 (MCP-1), Interleukin-1β (IL-1β), *Chemokine (C-X-C Motif) Ligand* 2 (CCL2), *Chemokine (C-X-C Motif) Ligand* 5 (CCL5), dan interferon] melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Hal tersebut menyebabkan kerusakan paru baik pada bagian epitel dan endotel yang menimbulkan ARDS dan kegagalan multi organ.[37]

SARS-CoV-2 memiliki sejumlah mekanisme untuk menghindari aktivasi system imun pejamu. Komponen tersebut meliputi protein virus berupa protein membrane (M), nukleokapsid (N), *spike* (S), *envelope* (E), *nonstructural protein* (NSP), maupun *open reading frame* (ORF) yang terutama mengganggu pengenalan oleh IFN. Mekanismenya sangat beragam, mulai dari penghambatan translasi *messenger* RNA (mRNA) *host*, penghindaran pengenalan berdasarkan RLR serta mengganggu fosforilasi sejumlah komponen terkait imunitas.[41] Proses segregasi virus golongan SARS-CoV yang dilaksanakan dalam *Double Membrane Vesicles* (DMVs) juga dapat menghambat pengenalan *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) oleh sistem imun bawaan.[42] Protein aksesori 4a dari kelompok MERS-CoV dapat memblokir induksi IFN pada tingkat aktivasi MDA5 melalui interaksi langsung dengan RNA untai ganda. Selain itu, ORF4a, ORF4b, ORF5, dan protein membran MERS-CoV juga turut menghambat *interferon regulatory transcription factor-3* (IRF3) dan aktivasi promoter IFN-β.[40]

Periode inkubasi perkembangan kasus COVID-19 berkisar antara 3-14 hari. Pada tahap ini, kadar leukosit dan limfosit cenderung normal atau sedikit menurun, serta pasien belum merasakan gejala. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2 dan pasien mulai merasakan gejala ringan. Empat sampai tujuh hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi ARDS, sepsis, dan komplikasi lain.[37]

2.1.3 Diagnosis

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat, atau pada beberapa kasus bersifat asimptomatik. Gejala klinis utama yang timbul adalah demam (suhu >38^{O}C), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu, keluhan dapat disertai sesak memberat, *fatigue*, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dan sebagian kecil mengalami kondisi kritis bahkan meninggal.[43]

Pada anamnesis gejala yang dapat ditemukan meliputi tiga gejala utama: demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak. Namun demikian, demam tidak selalu ditemukan, terutama pada kelompok geriatri atau pada mereka dengan kondisi imunokompromais. 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 (suhu≥ 38 C) dan batuk dengan *onset* dalam 10 hari terakhir serta perlu perawatan di rumah sakit. Tidak adanya demam tidak mengeksklusikan infeksi virus.[43]

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tampilan tergantung ringan atau beratnya keadaan pasien. Hal ini dapat dilihat dari kesadaran (kompos mentis atau penurunan kesadaran), tanda-tanda vital (frekuensi nadi meningkat, frekuensi napas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, suhu tubuh meningkat, saturasi oksigen dapat normal atau turun), retraksi otot pernafasan. Pada pemeriksaan fisik paru didapatkan inspeksi dapat tidak simetris statis dan dinamis, fremitus raba mengeras, redup pada daerah konsolidasi, suara napas bronkovesikuler atau bronkial dan ronki kasar.[43] Ringkasan manifestasi klinis serta kriteria gejala pasien Covid-19 dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 2.1. Kriteria Gejala Pasien Covid-19[44]

Kriteria Gejala	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimptomatik)	Pasien tidak menunjukkan gejala apapun.
Sakit ringan	Gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan *imunocompromised*.
Sakit sedang (pneumonia ringan)	**Pasien Remaja atau Dewasa**: tanda klinis pneumonia (demam, batuk, *dyspnea*, napas cepat) tanpa tanda pneumonia berat. **Anak**: pneumonia ringan (batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: <2 bulan, ≥60x/menit; 2–11 bulan, ≥50x/menit; 1–5 tahun, ≥40x/menit) tanpa tanda pneumonia berat.
Sakit berat (Pneumonia berat / ISPA berat)	**Pasien remaja atau dewasa** dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO_2) <90% pada udara kamar. **Pasien anak** dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: - Sianosis sentral atau SpO_2 <90%; - Distres pernapasan berat (mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); - Tanda pneumonia berat: tidak mampu menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea: <2 bulan, ≥60x/menit; 2–11 bulan, ≥50x/menit; 1–5 tahun, ≥40x/menit; >5 tahun, ≥30x/menit. Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.

Lanjutan Tabel 1. Kriteria Gejala Pasien Covid-19.[44]

Kriteria Gejala	Penjelasan
Sakit kritis *(Acute Respiratory Distress Syndrome* / ARDS)	*Onset*: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): Opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatik jika tidak ditemukan faktor risiko. KRITERIA ARDS PADA DEWASA: • ARDS ringan: 200 mmHg $<PaO_2/FiO_2 \leq$ 300 mmHg (dengan PEEP atau *continuous positive airway pressure* (CPAP) $\geq$5 cmH_2O, atau yang tidak diventilasi) • ARDS sedang: 100 mmHg $<PaO_2/FiO_2 \leq$200 mmHg dengan PEEP $\geq$5 cmH_2O, atau yang tidak diventilasi) • ARDS berat: $PaO_2/FiO_2 \leq$ 100 mmHg dengan PEEP $\geq$5 cmH_2O, atau yang tidak diventilasi) Ketika PaO_2 tidak tersedia, $SpO_2/FiO_2 \leq$315 mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi)

Pemeriksaan diagnostik pada kasus COVID-19 terutama bergantung pada penggunaan tes deteksi molekuler/NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) seperti RT-PCR (termasuk Tes Cepat Molekuler/TCM yang digunakan untuk pemeriksaan TB dan mesin PCR Program HIV AIDS dan PIMS yang digunakan untuk memeriksa *Viral Load* HIV).[44] Pada kasus tertentu, pemeriksaan serologis juga dapat dilaksanakan (seperti tes diagnostik cepat dengan *rapid antigen*). Namun demikian, walaupun terdapat hasil laboratorium yang negatif dengan adanya gejala klinis yang dicurigai mengarah pada COVID-19, pendekatan klinis dapat digunakan untuk menegakkan keputusan klinis (terutama tatalaksana).[45]

2.1.4 Pemeriksaan Laboratorium

a. Pemeriksaan Hematologi dan Kimia Klinik

Pemeriksaan hematologi adalah suatu bentuk pemeriksaaan penunjang yang berperan dalam membantu proses diagnostik serta dapat menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko pada pasien COVID-19. Kelainan hematologi yang diamati pada pasien COVID-19 sebagian besar meliputi gangguan pada sistem imunitas, yaitu limfopenia. Peranan pemeriksaan hematologi tersebut juga dapat memprediksi keparahan kasus COVID-19, termasuk leukositosis dan neutrofilia.[46]

Berbagai parameter pemeriksaan darah lengkap dan rutin yang diujikan dinyatakan memiliki kepentingan klinis. Pemeriksaan tersebut meliputi hitung leukosit, neutrofil (termasuk persentase), limfosit (termasuk persentase), monosit (termasuk persentase), eosinofil, basofil, platelet, hemoglobin, rasio neutrofil-limfosit (*neutrophil-lymphocyte ratio*, NLR), rasio monofit-limfosit (*monocyte-lymphocyte ratio*, MLR), rasio platelet-limfosit (*platelet-lymphocyte ratio*, PLR).[47–49] Suatu studi menunjukkan bahwa MLR memiliki akurasi terbaik untuk membedakan pasien COVID-19 terhadap subjek sehat.[48] Sementara itu, nilai NLR memiliki peranan yang luas, dengan kemampuannya untuk membantu diagnosis dan penilaian prognosis karena adanya dinamika kadar NLR pada saat perawatan yang dikaitkan dengan disfungsi sistem imun.[50]

Penanda kerusakan organ dan inflamasi juga dapat menunjukkan peranan yang bermakna dalam menunjukkan kondisi penyakit COVID-19. Pemeriksaan tersebut meliputi kadar *C-reactive protein* (CRP), *laktat dehidrogenase* (LDH), *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT).[47,48] Variasi umumnya dikaitkan dengan perubahan usia, antara lain peningkatan AST, bilirubin total, bilirubin direk, globulin, kreatinin, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), kreatin kinase, *Creatine kinase- myocardial band isoenzyme* (CK-MB), LDH, mioglobin, CRP dan prokalsitonin berdasarkan kelompok usia. Sementara, penurunan terkait kelompok usia ditemukan pada albumin, Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) mengalami penurunan seiring dengan peningkatan

usia. Pada dasarnya, gangguan fungsi organ sebagaimana ditunjukkan dengan penanda-penanda di atas dapat dijumpai terutama terkait dengan peningkatan keparahan penyakit COVID-19.[51]

b. Pemeriksaan Hemostasis

Dua pemeriksaan hemostasis yang rutin diperiksa, yaitu fibrinogen dan D-dimer ditemukan meningkat pada pasien COVID-19 dan menjadi penanda kondisi hiperkoagulasi. Selain itu, juga dapat ditemukan adanya perpanjangan *prothrombin time* (PT) dan trombositopenia (relatif jarang), suatu tanda fibrinolisis sekunder, selain peningkatan D-dimer.[52] Di sisi lain, temuan trombosis juga dapat berupa trombofilia, yang dapat disebabkan oleh defisiensi protein C (PC), protein S (PS), dan antitrombin (AT).[53] Perubahan indikator koagulasi tersebut dihubungkan dengan proses koagulasi intravaskular diseminata (*Disseminated intravascular coagulation*, DIC). Koagulopati terkait COVID-19 secara klinis dapat dilihat dari keterlibatan paru-paru dan trombosis, serta perubahan-perubahan yang telah disampaikan di atas.[54]

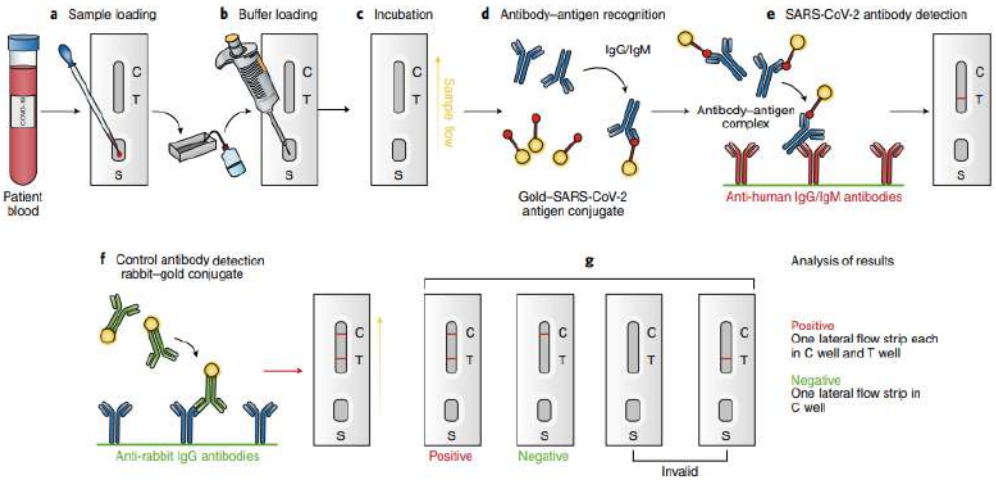
Penanda koagulasi lain juga ditemukan mengalami kelainan pada kasus koagulopati yang diperantarai oleh COVID-19. Beberapa temuan meliputi peningkatan kadar faktor V, VIII, serta faktor *Von Willebrand* (vWF). Perubahan tersebut dikaitkan dengan proses inflamasi, sesuai dengan peranan faktor-faktor ini sebagai reaktan fase akut. Perubahan ditemukan sejalan dengan keparahan penyakit, gangguan sel endotel, serta peningkatan risiko trombosis vena.[52] Temuan lain ditujukan pada perubahan kadar antibodi IgA antikardiolipin (aCL), antibodi IgA dan IgG anti-b2 glikoprotein I.[54]

c. Pemeriksaan Imunoserologi

Tes serologis merupakan uji yang mendeteksi antigen dan antibodi yang ditujukan untuk mengetahui adanya virus. Terkhusus pada virus SARS-CoV-2, temuan serupa dengan keluarga coronavirus lain diharapkan dapat muncul, yaitu ditandari dengan periode jeda 14-28 hari setelah timbulnya penyakit sampai antibodi muncul dalam serum pasien.[55] Kekuatan respon antibodi

tergantung pada beberapa faktor seperti usia, status gizi, keparahan penyakit, dan obat-obatan atau infeksi tertentu yang dapat menekan sistem imun manusia.[56]

Pengujian diagnostik untuk mendeteksi antigen menggunakan spesimen saluran pernafasan atas atau saliva merupakan suatu metode diagnostik yang dikembangkan menguji infeksi SARSCoV-2 dengan mendeteksi protein virus (contoh: nukleoprotein). Tes ini lebih cepat dan murah dibandingkan tes amplifikasi asam nukleat dengan RT-PCR. Deteksi antigen akan bekerja paling baik pada pasien dengan viral load tinggi, pada awal awitan infeksi, serta pada prevalensi SARS-CoV-2 ≥5% (terkait nilai prediksi positif yang lebih tinggi). Rekomendasi penggunaan deteksi cepat antigen ini perlu memenuhi sejumlah syarat seperti sensitivitas minimal 80% dan spesifisitas 97%.[57] Sensitivitas tertinggi ditemukan bila sampel diambil dari nares anterior dibandingkan dari nasofaring, orofaring, maupun saliva.[58] Proses deteksi antigen SARS-CoV-2 menggunakan alat tes cepat dapat dilihat di bawah ini.



Gambar 2.1. Deteksi antigen rekombinan spesifik SARS-CoV-2 menggunakan membran nitroselulosa. a–e, tahapan tindakan; f, gambaran deteksi antigen; g, tes positif ditandai temuan pita berwarna pada kolom kontrol (C) dan tes (T), sementara bila hanya C yang berwarna, maka hasil tes adalah negatif. Kolom C harus positif untuk menyatakan hasil bersifat valid.[59]

d. Deteksi Varian

Seiring perjalanan waktu akibat pandemi COVID-19 yang ditimbulkan oleh SARS-CoV-2, beberapa mutasi terjadi pada bahan genetik virus ini, menimbulkan berbagai bentuk varian. *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan varian SARS CoV-2 menjadi dua jenis, yaitu *variant of interest* (VoI) dan *variant of concern* (VoC). *VoI* memiliki mutasi genetik yang diasosiasikan dengan perubahan *receptor binding* dan penurunan netralisasi oleh antibodi yang diproduksi terhadap infeksi sebelumnya atau vaksinasi, penurunan efisiensi pengobatan, potensi efek diagnostik atau peningkatan kemampuan transmisi maupun keparahan penyakit dibandingkan isolat referensi. Sementara itu, VoC dinyatakan sebagai bentuk varian dengan peningkatan kemampuan transmisi maupun virulensi, perubahan presentasi klinis dan penurunan respon terhadap metode diagnostik, vaksin, dan terapeutik. Jenis VoC dan VoI dapat dilihat di tabel 2 dan 3.[6]

Tabel 2.2. Jenis *Variant of Concern* yang telah ditetapkan WHO[6]

Label	Garis keturunan Pango	Asal GISAID, Nexstrain	Penambahan asam amino	Sampel pertama	Tanggal penetapan
Alpha	B.1.1.7	GRY, 20I (V1)	+S:484K +S:452R	Britania Raya, September 2020	18-12-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2, 20H (V2)	+S:L18F	Afrika Selatan, Mei 2020	18-12-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3, 20J (V3)	+S:681H	Brazil, November 2020	11-1-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1, 21 A	+S:417N	India, Oktober 2020	11-5-2021
Omicron	B.1.1.529	GRA/21K, 21L, 21M	+S:R345K	Berbagai Negara, November 2021	26-11-2021

Catatan: GISAID = *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*

Tabel 2.3. Jenis *Variant of Interest* yang telah ditetapkan WHO[6]

Label	Garis keturunan Pango	Asal GISAID, Nexstrain	Sampel pertama	Tanggal penetapan
Lambda	C.37	GR/452Q.V1, 21G	Peru, Desember 2020	14-6-2021
Mu	B.1.621	GH, 21H	Kolombia, Januari 2021	30-8-2021

Catatan: GISAID = *Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*

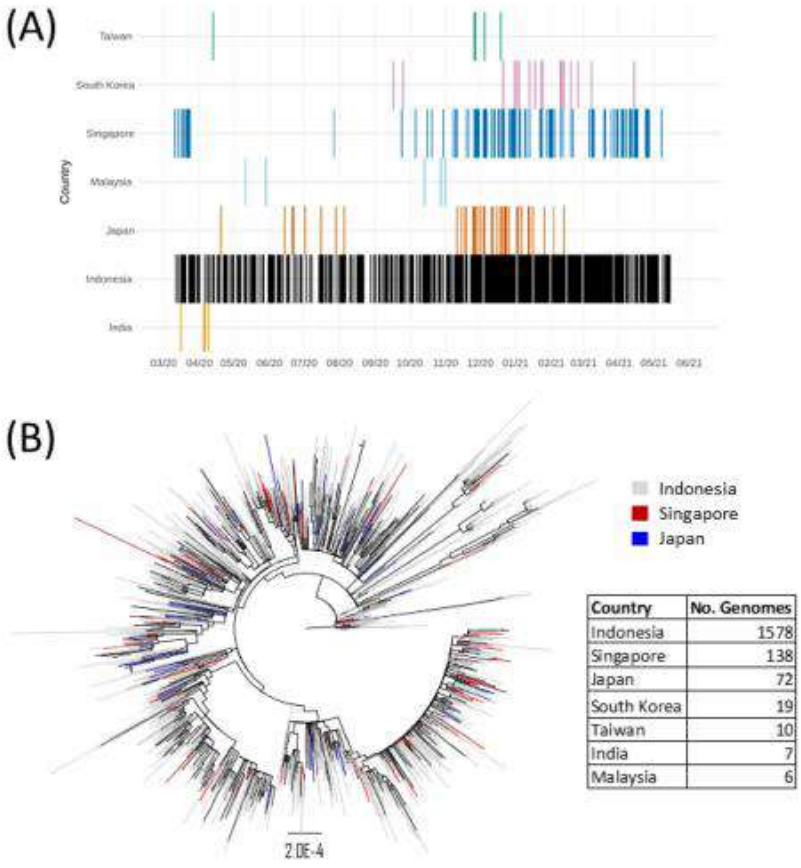
Metode utama deteksi varian adalah menggunakan *sequencing* untuk mengurutkan material genetik virus. Namun demikian, proses *sequencing* ini membutuhkan waktu yang lama dan berpotensi menimbulkan beban bagi kesehatan masyarakat terkait upaya karantina yang keras dan proses *follow-up* pasien yang dicurigai membawa suatu varian SARS-CoV-2. Metode diagnosis berbasis *sequencing* yang dapat diterapkan sebagai *point-of-care testing*, seperti teknologi *pore-based* dapat berkontribusi dalam diagnosis, penemuan varian, dan deteksi mutan baru pada masa depan.[60] Alur deteksi panel genotipik terhadap varian SARS-CoV-2 dapat dilihat pada gambar berikut.

Gambar 2.2. Alur deteksi panel genotipik terhadap varian SARS-CoV-2[61]

Whole genome sequencing (WGS) merupakan metode penting untuk proses karakterisasi virus secara genetik. Proses ini menggunakan pendekatan *amplicon* maupun *shotgun sequencing* yang memungkinkan pengurutan

seluruh genom virus untuk dibandingkan dengan strain yang telah menyebar.[62] Proses ini dapat mendeteksi VoC secara efisien karena sifatnya yang tidak bias. Proses ini memakan banyak sumber daya dan dapat memakan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasil.[63]

Di Indonesia sendiri juga dilakukan deteksi varian dengan pemeriksaan WGS. Data menunjukkan adanya setidaknya 1.346 sekuens WGS yang telah diidentifikasi dari 15 provinsi di Indonesia, dengan proporsi terbesar dari provinsi Jawa Barat (314 sekuens; 23,3%).[64] Penelitian lain untuk melakukan *profiling* genom SARS-CoV-2 di Indonesia menunjukkan temuan seperti gambar berikut.



Country	No. Genomes
Indonesia	1578
Singapore	138
Japan	72
South Korea	19
Taiwan	10
India	7
Malaysia	6

Gambar 2.3. Analisis filogenetik genom SARS-CoV-2 yang ditemukan di Indonesia (total: 1830) berdasarkan data yang diunduh dari GISAID pada 1 Juni 2021. A) Garis waktu varian terkait dari Indonesia berdasarkan negara yang diamati, B) Pohon filogenetik yang berakar pada genom Indonesia yang paling awal diidentifikasi.[65]

2.1.5 Parameter Laboratorium dan Prognosis Pasien COVID-19

Berbagai pemeriksaan laboratorium, mulai dari pemeriksaan hematologi rutin hingga faktor koagulasi memiliki peranan yang luas pada kasus COVID-19, khususnya menentukan prognosis pada awal awitan penyakit. Hal ini didasari kemampuan penanda-penanda tersebut dalam mendeteksi inflamasi atau infeksi berat.[66] Selain itu, pada meta-analisis terdapat hasil penurunan hitung trombosit yang terjadi secara signifikan pada kasus COVID-19 sehingga dapat berperan sebagai faktor penentu diagnosis dan prognosis. Perbedaan juga dijumpai pada hitung leukosit, neutrofil, limfosit, D-dimer dan CRP, yang juga menunjukkan peranan indikator tersebut pada prognosis COVID-19.[67] D-dimer terutama juga dihubungkan dengan kejadian buruk berupa tromboemboli vena (emboli pulmonal dan trombosis vena dalam) yang dapat menyebabkan perburukan prognosis pasien.[68]

Data-data yang didapatkan dapat menyusun berbagai sistem skoring untuk penentuan prognosis awal pasien COVID-19, khususnya pada yang bergejala klinis berat/kritis. WHO melalui ISARIC mengembangkan *4C mortality score*. Skor mortalitas ini mencakup variabel usia, jenis kelamin, jumlah komorbiditas, kecepatan pernafasan, saturasi oksigen perifer, tingkat kesadaran, kadar urea dan CRP (rentang skor 0– 21). Didapatkan pasien dengan skor lebih atau sama 15 mempunyai risiko mortalitas sebesar 62% dibandingkan pasien dengan skor tiga atau kurang yang hanya 1 %.[29]

Beberapa negara telah turut mengembangkan skoring sendiri berdasarkan kondisi yang berkembang di daerahnya. Penelitian dari Korea memperkenalkan COVID-19 *prognosis score* (COPS). Pada penelitian ini digunakan enam parameter: usia tua, demensia, penyakit ginjal kronik, dispnoe, gangguan mental, dan *absolute lymphocyte count* (ALC) <1000/mm yang menjadi dasar penentuan *survival rate*. Akhirnya, terdapat empai kelompok risiko, yaitu risiko rendah (*low-risk*) dengan skor 0-2, risiko sedang (*intermediate-risk*) dengan skor 3, risiko tinggi (*high-risk*) dengan skor 4 dan risiko sangat tinggi (*very high-risk*) dengan skor 5-7.[27] Penelitian lainnya dari China mengembangkan skor yang dikenal dengan *scoring system of* COVID-19 (CSS). CSS menilai variabel usia tua,

penyakit jantung koroner, persentase limfosit, prokalsitonin dan D-dimer sebagai faktor independen kematian pasien. Shang, dkk kemudian membagi pasien menjadi dua kelompok yaitu kelompok risiko rendah (skor 0-2) dan kelompok risiko tinggi (skor >2).[28] Penilaian ini dapat mempermudah klinisi untuk penanganan pasien serta dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas kasus COVID-19.

2.2.*Neutrophil Extracellular Traps* (NETs)

2.2.1. Definisi dan Struktur NETs

Neutrophil extracellular traps merupakan suatu struktur ekstraseluler yang kompleks dan tersusun dari kromatin serta protein spesifik dari granul neutrofil yang menempel, terutama bermanfaat dalam proses pengikatan dan penghancuran mikroorganisme sehingga menurunkan risiko penyebaran infeksi.[69] Berbagai mikroba seperti bakteri, jamur, dan virus rentan terhadap aktivitas NETs dalam banyak kasus, melalui proses penangkapan, penghancuran, atau penghambatan pertumbuhan.[70]

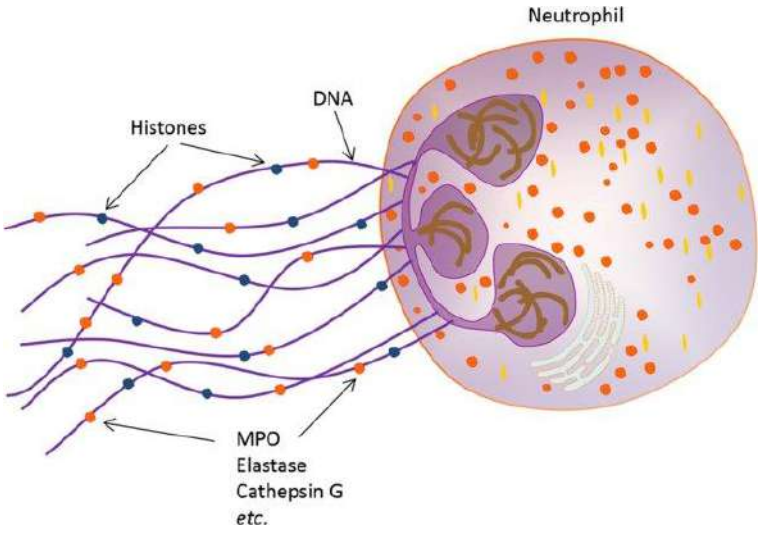
Senyawa ini dihasilkan oleh aktivitas neutrofil, fraksi dominan leukosit di sirkulasi perifer dan bekerja sebagai pasukan pertama yang menghadapi gangguan akibat infeksi pada berbagai jaringan.[71] Produk neutrofil tersebut, seperti telah disampaikan sebelumnya terlibat pada berbagai mekanisme patologis penyakit, dari inflamasi hingga thrombosis. Jenis penyakit yang diperantarai pun beragam, baik kasus infeksi (virus, bakteri, parasit, jamur) maupun non infeksi (penyakit autoimun dan autoinflamasi, preeklampsia, diabetes mellitus, penyakit granulomatosa kronik, thrombosis vena dalam, cedera traumatik, maupun kanker).[72–74] Pada dasarnya, NETs harus diproduksi di lokasi dan waktu yang tepat agar dapat mencapai target yang diinginkan, dan sebaliknya, gangguan produksi atau klirens dapat menimbulkan dampak negatif bagi tubuh (terkait inflamasi sistemik dan independen terhadap sel T).[72,75]

Seperti disampaikan bahwa pelepasan NETs tidak hanya terkait proses infeksi, mediator pelepasan NETs pun beragam. Sejumlah mediator seperti sitokin

pro-inflamasi (TNF-α, IL8), trombosit dan sel endotel yang teraktivasi, *nitric oxide* (NO), kristal monosodium urat, dan berbagai autoantibodi merupakan penginduksi pelepasan NETs.[76] Molekul NETs pertama kali ditemukan pada tahun 2004, melalui laporan bahwa neutrofil yang distimulasi *phorbol myristate acetate* (PMA) mengeluarkan DNA terdekondensasi yang membentuk struktur mirip jaring dengan protein bakterisidal, yang terutama terdapat pada granul intrasitoplasma.[6]

Struktur NETs terdiri dari komponen nuklear (filamen fibrosa DNA berdiameter 15-17 nm) dan granular neutrofil. Selain itu juga terdapat domain protein globular berukuran 25 nm yang dapat beragregasi hingga berukuran 50 nm.[6] Komponen granular merupakan peptida dan enzim (terutama neutrofil elastase/NE dan myeloperoksidase/MPO) yang tersimpan dalam granula neutrofilik. Sementara itu, komponen nuklear terdiri atas kromatin dan histon. Komponen nuklear yang terkait DNA ini menjadi aspek struktural yang penting sebagai lokasi efektor protein (sejalan dengan pemberian DNase yang dapat menyebabkan disintegrasi NETs). Histon H3 tersitrulinasi (*Citrullinated histone* H3; H3cit) adalah salah satu komponen utama yang terlibat dalam pembentukan NETs melalui kondensasi kromatin. Sitrulinasi histon H3 oleh *Peptidylarginine Deaminase 4* (PAD4) terjadi melalui dekondensasi kromatin selama pembentukannya, yang disebut dengan NETosis.[77]

Komponen-komponen dalam NETs saling bekerja sama untuk memperantarai kinerjanya dalam sistem imun. Secara umum, komponen nukleus terdiri atas histon (dari h1, h2a, h2b, h3, dan h4). Histon adalah komponen protein terbesar dalam NETs (sekitar 70%).[78] Molekul ini bermuatan tinggi kation sehingga dapat berikatan erat dengan DNA.[79] Sementara itu, komponen granular terdiri atas granul primer/azurofilik [Neutrofil Elastase (NE), mieloperoksidase (MPO), Cathepsin G], sekunder/spesifik (laktoferin) serta tersier (gelatinase, *Peptidoglycan recognition proteins* (PGRPs).[80] Gambaran struktur NETs dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 2.4. Struktur *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs).[81]

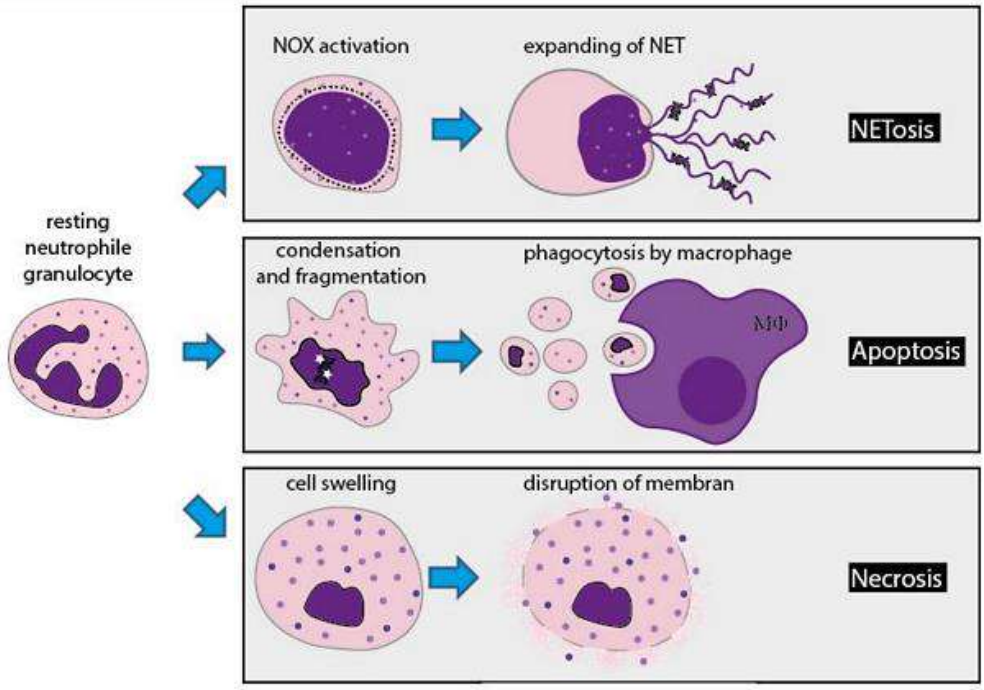
Seperti ulasan sebelumnya, komponen yang terdapat dalam NETs sangat beragam. Ringkasan protein terkait NETs tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2.4. Ringkasan protein terkait NETs, lokasi dan fungsinya[82]

Protein	**Lokasi**	**Fungsi**
Histon	Nukleus	Bakterisidal
Mieloperoksidase	Granul primer	Dekondensasi kromatin
Neutrofil elastase	Granul primer	Degradasi histon H1, dan modifikasi histon lain
Peptidilarginin deaminase 4		Sitrulinasi histon
Cathepsin G	Granul primer	Antimikroba dan stimulasi koagulasi
Proteinase 3	Granul primer	Antimikroba
α-defensins	Granul primer	Antimikroba
Bakterisidal	Granul primer	Bakterisidal
Laktoferin	Granul sekunder	Antimikroba dan antiinflamasi
Pentraxin 3	Granul sekunder	Antimikroba dan kontrol autoimun
LL-37	Granul sekunder	Antimikroba
Calprotectin	Sitoplasma	Antimikroba dan menginisiasi pengeluaran sel inflamasi
Catalase	Peroksisom	Katalisasi dekomposisi hidrogen peroksida

2.2.2. Pembentukan NETs (NETosis)

Neutrofil memainkan peranan penting dalam respon inflamasi yang melibatkan berbagai jenis kematian sel neutrofil, termasuk apoptosis, nekrosis, autofagi, dan NETosis (gambar 5). Berbagai metode kematian sel neutrofil tersebut memiliki karakteristik masing-masing.

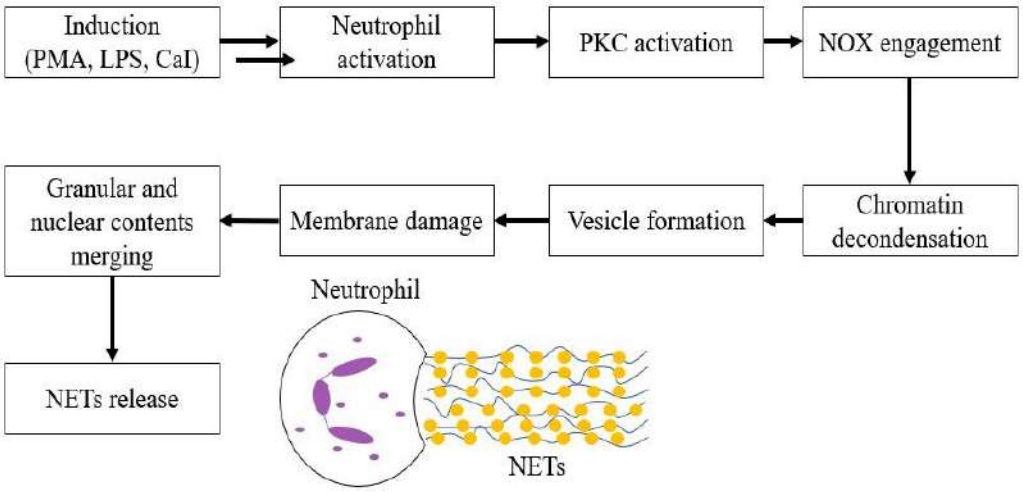


Gambar 2.5. Mekanisme kematian seluler neutrofil sebagai respon terhadap patogen, yaitu NETosis, apoptosis dan nekrosis[83]

NETosis adalah jenis kematian sel spesifik yang unik, dan mekanismenya masih belum jelas.[69] Peristiwa ini dapat dirangsang oleh sejumlah stimulus yang beragam, meliputi mikroba, peradangan, dan faktor endogen. Pengikatan *Toll-like receptor* (TLR), reseptor Fc, dan reseptor komplemen yang disebabkan oleh pensinyalan neutrofil pada akhirnya dapat mendorong produksi NET, yang melibatkan pelepasan berbagai bentuk sitokin seperti IL-8, TNF, dan interferon-γ.[76] Neeli, dkk. menunjukkan bahwa komponen integrin-1 dapat menyebabkan inisiasi perubahan sitoskeleton neutrophil yang memfasilitasi pemecahan membran nukleus dan plasma dalam proses pelepasan NETs.[84]

Proses pembentukan NETs oleh neutrofil terjadi melalui serangkaian proses yang aktif dan terkontrol. Hal ini dikarenakan NETs yang dilepaskan tersebut merupakan suatu zat yang terbentuk sangat cepat setelah neutrofil mengalami aktivasi (bahkan hanya dalam waktu 10 menit), alih-alih sebagai bentuk molekul yang dikeluarkan melalui kebocoran sel saat proses penghancuran tengah berlangsung. Dengan demikian, NETs diprediksi sebagai bentuk proses kematian sel terprogram dini yang dilakukan oleh sel neutrofil sebagai respon terhadap stimulator tertentu.[80]

Pembentukan NETs dimulai dari aktivasi neutrofil yang menyebabkan aktivasi protein kinase C (PKC) sebagai penginduksi NADPH oksidase (NOX). Keadaan ini mengakibatkan hilangnya organisasi nukleus dan ditandai dengan dekondensasi kromatin. Bentuk nukleus akan hilang dan terlihat gap antara membran nukleus bagian dalam dan luar. Hal ini akan memperantarai pembentukan vesikel pada membran nukleus dan mencetuskan kerusakan membran. Pada saat bersamaan, hal yang serupa terjadi pada membran granular di sitoplasma yang akan menfasilitasi penggabungan isi granular dengan kromatin yang masuk ke sitoplasma melalui membran nukleus yang rusak. Komponen tersebut selanjutnya akan dilepas ke medium ekstraselular ketika terjadi desintegrasi membran ekstraselular.[8,85] Histon H3 tersitrulinasi adalah salah satu komponen utama yang terlibat dalam pembentukan NETs melalui dekondensasi kromatin. Sitrulinasi histon H3 oleh PAD4 terjadi melalui dekondensasi kromatin selama pembentukannya, dan menjadi salah satu komponen utama dalam proses NETosis.[77] Skema NETosis dapat dilihat pada gambar 6.

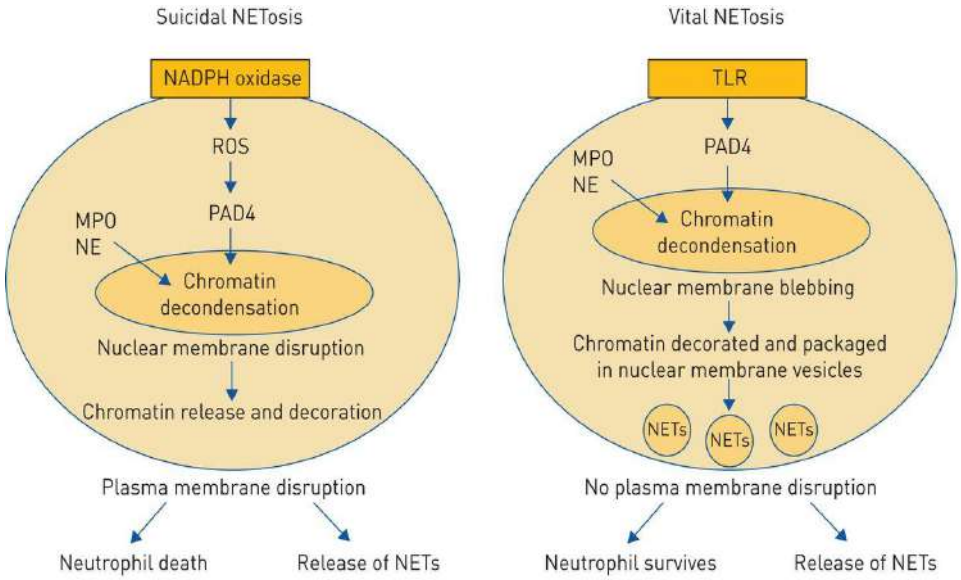


Gambar 2.6. Skema proses pembentukan NETs (NETosis).[86]

NETs disintesis dalam dua cara: (1) kematian sel terprogram (*suicidal* NETosis), maupun (2) *vital* NETosis, baik yang bergantung pada *Reactive Oxygen Species* (ROS) (*ROS-dependent vital NETosis*) ataupun yang tidak bergantung pada ROS (*ROS-independent vital NETosis*). NETosis dimulai dengan aktivasi neutrofil dan diikuti oleh dekondensasi kromatin.[8,87,88] Produksi vesikel pada membran inti (menyebabkan kerusakan membran) dan disintegrasi membran granular sitoplasma (memungkinkan isi granular dan kromatin menyatu) terjadi secara bersamaan.[88] Setelah itu, unsur-unsur tersebut akan dikeluarkan ke lingkungan ekstraseluler.[8,85] Hal ini timbul sebagai akibat rangsangan langsung oleh mikroorganisme patogen maupun secara tidak langsung yang diperantarai oleh produk mediator tertentu seperti *phorbol myristate acetate* (PMA), *macrophage inflammatory protein*-2 (MIP-2) maupun *platelet activating factor* (PAF).[78]

Pembentukan NETs diawali dengan pengikatan ligan ke neutrofil melalui reseptor TLRs, IgG-Fc, komplemen atau sitokin.[89] Aktivasi neutrofil melalui jalur protein kinase C (PKC)/Raf-MEK-ERK kinase dan Rac2 akan menstimulasi kompleks *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/NADPH-oxidase*.[85,88,90] Selain itu, isoenzim PKC juga dapat menghambat deaminasi histon dan mengaktifkan enzim PAD-4 secara komplemen dengan peningkatan Ca^{2+} di sitosol. PAD-4 menyebabkan hipersitrulinasi histon yang mengakibatkan

dekondensasi kromatin (dengan pelemahan ikatan elektrostatik DNA-histon).[88,91] Selain PAD-4, dekondensasi kromatin dibantu oleh NE dan MPO. Mieloperoksidase berfokus pada perluasan kondensasi kromatin sementara NE menurunkan H1 dan memproses inti histon. Proses sitrulinasi Ca^{2+} yang bergantung pada PAD-4 dari histon H3 adalah titik kunci molekuler proses pembentukan NETs.[85] Ringkasan mekanisme NETosis ditampilkan pada gambar 7.



Gambar 2.7. Mekanisme NETosis, secara klasik (*suicidal*) maupun vital. Pada kasus klasik akan terjadi kematian sel neutrofil karena adanya kerusakan membran plasma, sementara pada kondisi NETosis vital, neutrofil tetap dipertahankan.[92]

ROS-dependent vital NETosis dikaitkan dengan persiapan neutrofil menggunakan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). GM-CSF diaktifkan oleh lipopolisakarida (LPS) atau C5a dan melepaskan DNA mitokondria secara bersamaan dengan protein granular yang bergantung pada produksi ROS.[76,88,93] Keterlibatan ROS yang dapat dianggap sebagai molekul pensinyalan aktivitas antimikroba sitotoksik memiliki implikasi dalam pembentukan NETs.[8] Sementara itu, kondisi *ROS-independent vital NETosis* terkait dengan pelepasan cepat DNA inti sambil mempertahankan fungsi neutrofil

inti, memungkinkan mereka untuk menyelesaikan fagositosis dan proses pembunuhan bakteri secara klasik.[94] Semua proses *vital* NETosis memungkinkan neutrofil tetap aktif dan mampu melakukan fagositosis, yang terdiri dari pertumbuhan selubung nukleus, dekondensasi kromatin, dan penghancuran membran nukleus.[82] Perbedaan detail terkait berbagai jenis NETosis diringkas dalam tabel 5.

Tabel 2.5. Karakteristik Tipe NETosis[2]

Tipe NETosis	*Suicidal*	*Vital*	
		ROS-independent	*ROS-dependent*
Durasi	120-240 menit	5-60 menit	
Sumber DNA	Nukleus	Nukleus	Mitokondria
ROS-dependent	Ya	Tidak	Ya
Ruptur membran plasma	Ya	Tidak	Tidak
Ruptur membran inti	Ya	Ya	Ya

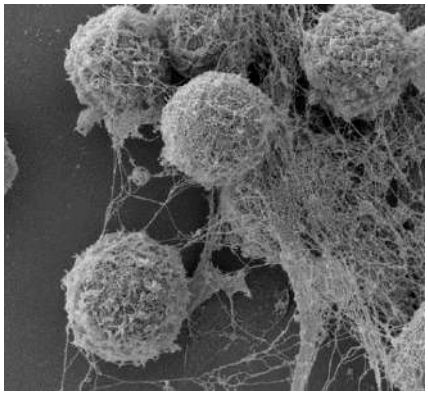
*ROS:*reactive oxygen species.*

2.2.3 Pemeriksaan NETs

Proses NETosis pada dasarnya dapat diamati secara langsung maupun tidak langsung. Deteksinya dapat bermanfaat dalam pengenalan dan penentuan prognosis berbagai penyakit. Terdapat beberapa metode untuk mengevaluasi NETosis, termasuk deteksi ko-lokalisasi protein yang dihasilkan neutrofil dan DNA ekstraseluler secara immunositologi dan immunohistologi, deteksi *Cit*H3 dan kompleks MPO-DNA secara ELISA; deteksi *cell-free* DNA dan deteksi komponen NETs dengan *flow cytometry*.[95,96] Namun demikian, hingga saat ini belum ada baku emas pemeriksaan NETs. Metode yang dapat mengenali NETs secara langsung adalah:

a. Mikroskopis. Pemeriksaan pencitraan NETs dapat menggunakan mikroskop elektron berfluoresensi, *transmission electron microscope* (TEM) dan *scanning electron microscope* (SEM). Pada metode ini, neutrofil ditempatkan pada pelat kaca dalam suatu ruang, diinkubasi dengan atau tanpa stimulasi

selama beberapa jam, difiksasi, dan kemudian dilakukan *immunostaining*. Reagen konvensional yang digunakan, seperti aseton dan etanol, melewati membran plasma pada saat proses fiksasi sel dan dengan demikian proses pembentukan NETs dapat diinduksi. SEM menggunakan berkas elektron terfokus untuk mendapatkan gambar dengan resolusi tinggi dan perbesaran besar dibentuk oleh elektron terdispersi sekunder yang dipancarkan dari permukaan sampel (gambar 8). Dengan adanya sinar eksitasi terfokus, gambar yang diperoleh ditandai dengan kedalaman medan yang besar dan dapat digunakan untuk memahami molekul topografi. Salah satu bentuk pewarnaan yang digunakan adalah dengan DAPI (4′,6-*diamidino-2-phenylindole*).[97] Metode pencitraan lain meliputi mikroskop imunofluoresens serta *confocal laser scanning microscopy* (CLSM). Teknik pencitraan memiliki beberapa keterbatasan, meliputi sifatnya yang tergantung pemeriksa dan memerlukan waktu lama. Sementara itu, mengenai SEM, kelebihan yang dimiliki adalah dapat membedakan NETosis dan nekrosis, sementara terkait kekurangannya, NETs dapat sulit dibedakan dengan benang fibrin.[95,96] Namun demikian, metode terotomatisasi menggunakan aplikasi seperti ImageJ telah diujikan dengan hasil yang menjanjikan. Sistem ini menurunkan biaya pemeriksaan, reprodubilitas yang tinggi, serta hasil pemrosesan yang lebih cepat dibandingkan dengan tenaga manusia.[98]

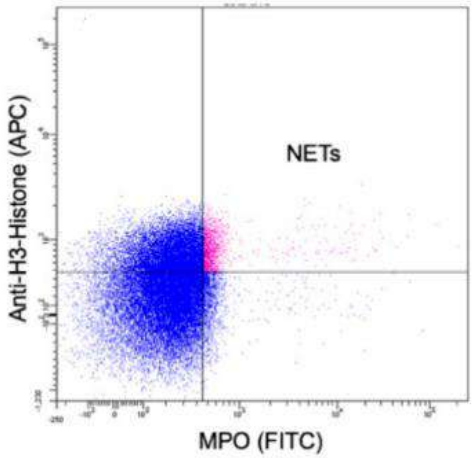


Gambar 2.8. Gambaran *scanning electron microscopy* sel neutrofil yang menjalani proses NETosis (setelah pemberian PMA secara in vitro selama 3 jam).[99]

b. Spektroskopi fluoresens. Metode spektrofluorometri sering digunakan untuk mengukur NETs dan didasarkan pada fakta bahwa DNA adalah tulang punggung utama NETs. Teknik ini dapat memanfaatkan pewarna SYTOX dan PICOGreen (Invitrogen). Selanjutnya dapat dilaksanakan penghitungan persentase NET-DNA yang dilepaskan dengan DNA sel total sebagai denominator untuk hasil 100%. Namun demikian, konfirmasi mikroskopis dari hasil diperlukan untuk mengeksklusi pelepasan nekrotik DNA seluler dan dengan demikian mengkonfirmasi spesifisitas pengujian.[96]

c. *Flow-cytometry*. Pengukuran menggunakan *flow cytometry* (gambar 9) merupakan langkah penting menuju pemahaman sifat-sifat individu dalam suatu populasi. Teknik ini memungkinkan pengukuran cepat cahaya yang tersebar atau sinyal fluoresensi yang dipancarkan dengan tepat oleh sel yang terkena radiasi. Hal ini memungkinkan evaluasi sifat fisik dan biologis secara kualitatif dan kuantitatif dari sel dan beberapa komponennya: inti, asam nukleat, serta mitokondria.[95] Pada dasarnya, dilaksanakan deteksi penanda pengganti NETs, yaitu DAPI+, MPO+ dan H3Cit+ (didasari sitrulinasi histon yang menyebabkan dekondensasi kromatin sebagai penanda awal utama NETosis).[100] Pemeriksaan jenis ini menunjukkan adanya peningkatan kadar MPO/H3cit tersirkulasi pada pasien dengan sepsis atau trombosis. Selain pemeriksaan di atas, kadar dsDNA serum dapat menjadi penanda NETs yang paling meyakinkan karena rentang nilai normal yang sempit.[101] Selain itu, dapat juga dilakukan deteksi dengan metode *multispectral image flow cytometry* (MIFC) yang menggabungkan mikroskopi fluoresens dan *flow cytometry*. Manfaat utama deteksi NETs dengan cara ini adalah sifatnya yang terotomatisasi serta memiliki spesifisitas dan objektivitas yang tinggi, sementara kekurangannya dikaitkan dengan ketidakmampuan untuk mendeteksi kejadian yang tidak bergantung pada H3cit serta hanya dapat mendeteksi sel yang sedang menjalani NETosis, dan dapat kehilangan sel yang menjalani fase akhir NETosis. Sementara pemeriksaan penanda MPO-DNA, walaupun mempunyai spesifisitas dan objektivitas yang tinggi memerlukan tahap pengerjaan yang lebih detail dan rumit serta membutuhkan

biaya lebih besar dan tenaga yang lebih ahli.[102] Pemeriksaan NETs dengan flowsitometri menggunakan sampel darah segar [darah utuh (*whole blood* EDTA) dan diawali dengan melisiskan eritrosit terlebih dulu kemudian dilakukan *gating* neutrofil dengan penanda CD15 untuk memperoleh populasi neutrofil. Hasil Subset neutrofil ditambahkan dengan reagen anti-CitH3 dan anti-MPO sebagai penanda adanya NETosis dalam sampel. Bila ditemukan adanya NETs maka ditemukan populasi yang positif dengan penanda CitH3 dan MPO.[101]



Gambar 2.9. Temuan pemeriksaan *flow cytometry* yang menggunakan marka pengganti NETs, yaitu MPO dan sel yang memiliki hasil positif *anti-H3-Histon*[103]

d. *Real-time imaging*. Pemeriksaan terotomatisasi secara *real-time* telah dikembangkan untuk menghitung persentase sel neutrofil yang menjalani NETosis dengan modalitas pencitraan *ZOOM IncuCyte* yang menggunakan sifat-sifat membran sel terkait dengan permeabilitas pewarna DNA (*Sytox Green* dan *NUCLEAR-ID*). Sistem *ZOOM IncuCyte* dikonfigurasi untuk mengukur sel dalam tiga saluran pencitraan: kontras fase saluran, fluoresensi hijau dan fluoresensi merah. Metode ini dapat melakukan evaluasi langsung pada morfologi sel dan diferensiasi mekanisme kematian sel yang diinduksi berbagai stimulus. Teknik ini hanya menghitung neutrofil yang menjalani NETosis, tidak termasuk DNA ekstraseluler.[104]

e. Metode in vivo dan in situ. Banyak ilmuwan telah menemukan metode baru untuk melaksanakan visualisasi NETs, dan beberapa kelompok penelitian telah menggunakan mikroskop intravital dalam upaya melakukan pencitraan NETosis secara in-vivo, berdasarkan komponen DNA.[96] Selain itu, terdapat metode in-situ yang dapat digunakan untuk visualisasi NETosis pada sel manusia dan hewan. Mayoritas eksperimen secara in-vivo dan in-situ mendeteksi lebih sedikit struktur NETs dibandingkan dengan hasil dari teknik in vitro.[95]

Selain metode deteksi secara langsung yang umumnya mendeteksi sel yang menjalani NETosis, metode tidak langsung juga dikembangkan dalam pemeriksaan NETs. Salah satu metode tidak langsung adalah menggunakan *immunostaining* berbasis *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).[95] Teknik ini memungkinkan evaluasi kompleks MPO-DNA dan NE-DNA dalam sampel cair. Deteksi kemudian dilihat berdasarkan perubahan warna substrat yang menandai adanya reaksi kimia. Peningkatan pelepasan H3Cit oleh neutrofil secara in vitro dan korelasi positif antara kompleks MPO-DNA menunjukkan proses NETosis sedang berlangsung dalam neutrofil. Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan penanda NETs, dan peningkatan kadar kompleks MPO-DNA dalam serum pasien, seperti pada kasus diabetes mellitus tipe 2 terkontrol serta vaskulitis terkait *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA).[96] Penggunaan CitH3 secara ELISA memiliki kelebihan berupa ketersediaan metode pemeriksaan, reagen, sampel penelitian dapat diperoleh (dijangkau) dan biayanya masih terjangkau. Namun demikian, spesifisitas dan obejektivitas tidak sebaik penanda sebelumnya dan hanya mampu mendeteksi NETosis yang tergantung PAD4.[95,96] Berdasarkan teknik ini juga didapati bahwa kadar NETs berkaitan dengan peningkatan *cell-free citrulline* dan proses inflamasi pada pasien artritis reumatoid, yang juga dapat dihubungkan dengan peningkatan keparahan penyakit, terutama pasien dengan hasil seropositif.[105] Pada tabel berikut ditampilkan perbandingan karakteristik yang dimiliki berbagai penanda dan metode deteksi NETosis.

Tabel 2.6. Perbandingan penanda NETosis dan metode deteksi NETosis.[106]

Penanda/ Metode	Spesifitas	Objektivitas dan kuantitatifitas	Kelebihan	Kekurangan/ Perhatian
Ko-lokalisasi protein yang dihasilkan neutrofil dan DNA ekstraseluler	*Precaution needed*	Rendah	Mudah dilaksanakan	Pembentukan NETs artifisial dapat terjadi
Histon tersitrulinasi (nukleosom)	*Precaution needed*	Rendah	Mudah dilaksanakan	Hanya mendeteksi NETosis dependen-PAD4
Cell-free DNA	*Precaution needed*	Tinggi	Alat tersedia	Dapat mendeteksi DNA dari sel mati lainnya
Kompleks MPO-DNA	Tinggi	Tinggi	Spesifik dan objektif	Perlu standardisasi
Image-based flow cytometry	Tinggi	Tinggi	Spesifik dan objektif	Perlu data prevalensi
Deteksi *flow cytometry* komponen tambahan NETs	*Potentially high*	Tinggi	Spesifik dan objektif	Perlu studi lanjutan

Beberapa metode untuk mengevaluasi NETosis, termasuk deteksi ko-lokalisasi protein yang dihasilkan neutrofil dan DNA ekstraseluler secara immunositologi dan immunohistologi; deteksi *Citrullinated Histone* H3 (Cit-H3) dan kompleks MPO-DNA secara ELISA; deteksi *cell-free* DNA (cfDNA) dan deteksi komponen NETs dengan *flow cytometry* (Cit-H3, MPO-DNA, dan cfDNA sebagai *surrogate marker*). Karena baku emas NETosis atau metode deteksi NET belum ditetapkan sampai saat ini, sehingga peneliti dapat memilih penanda yang paling sesuai atau metode yang disesuaikan dengan keadaan berdasarkan pertimbangan kelebihan dan kekurangan masing-masing metode, yaitu menggunakan Cit-H3 (Clone 11D3) secara ELISA dengan pertimbangan pemeriksaan ini bisa dilakukan di tempat peneliti, reagennya tersedia, sampel penelitian dapat diperoleh (dijangkau) dan biayanya masih terjangkau. Walaupun mempunyai spesifisitas dan obejektivitas tidak sebaik penanda sebelumnya dan hanya mampu mendeteksi NETosis yang tergantung PAD4.[109]

2.3.NETs dan *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19)

Pada dasarnya, molekul NETs dan peranannya dalam sistem imun bersifat menyerupai pedang bermata dua, dan sangat tergantung pada kadarnya (mekanisme kontrol) serta kondisi patologis yang terjadi. NETs memiliki peranan

yang sangat penting sebagai suatu komponen dalam respon imun non-spesifik. Selain secara non-spesifik, NETs dapat berperan dalam sistem imun adaptif melalui proses stimulasi terhadap sel T $CD4^+$.[108]

Pada kondisi tidak terkontrol, NETs dapat menyebabkan kerusakan jaringan, menginisiasi produksi sel inflamasi, dan berkontribusi terhadap proses patologis seperti *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), jejas paru akut, trombosis, penyakit autoimun, sklerosis multipel, maupun kanker.[76,109] Kerusakan jaringan terutama dikaitkan dengan peningkatan kadar NETs secara berlebihan dan penurunan sintesis enzim DNase.[107,110] NETs juga dapat mengaktivasi sel T $CD4^+$ naif, yang kemudian mengaktivasi aktivasi sel T $CD8^+$ melalui jalur yang melibatkan IL-2, menyebabkan terjadinya pembentukan molekul IFN-1 dalam jumlah lebih besar.[107] Protein intraseluler yang dihasilkan juga dapat terpapar ke ruang ekstraseluler saat proses NETosis, dan berpotensi untuk menjadi autoantigen terhadap pejamu.[93] Namun mekanisme terjadinya autoimun yang dikaitkan dengan COVID-19 itu sendiri yang tidak terkait dengan NETs menurut Anand P, dkk disebabkan oleh adanya molekul mimikri. Beberapa epitop dari SARS CoV-2 menunjukkan adanya *cross* reaktivitas dengan autoantigen. Anand, dkk melaporkan tempat pecahan (*cleveage site*) protein S1/S2 yang unik pada SARS CoV-2 identik menyerupai peptide pecahan FURIN (*FURIN cleveage*) pada subunit *α chanel* sodium (ENaC-α) yang berperan penting pada homeostasis cairan di permukaan saluran nafas.[114]

Secara umum, terdapat tiga paradigma proses patologis yang dikaitkan dengan NETs, yaitu:[111]

a. Pembentukan NETs secara berlebihan pada kondisi patologi berat merupakan indikasi adanya proses inflamasi dan kerusakan jaringan yang dimediasi oleh inflamasi.
b. Sejumlah NETs yang tidak didegradasi oleh DNase dalam darah dapat menyumbat kapiler, menyebabkan proses trombosis, mengganggu mikrosirkulasi, merusakan jaringan secara enzimatik dan meningkatkan proses inflamasi.

c. DNase ekstraselular dapat mendegradasi NETs yang diakumulasi berlebihan di jaringan atau kapiler sehingga melepaskan molekul efektor NETs yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan berat.

Badai sitokin merupakan fenomena yang ditandai dengan respon imun hiperaktif yang ditandai dengan pelepasan interleukin, interferon, TNF, kemokin, dan beberapa mediator lainnya. Badai sitokin terjadi ketika kadar sitokin yang dilepaskan (pro-inflamasi dan inflamasi) mencapai tingkat kritis yang berbahaya bagi sel pejamu.[116,117] Dalam kasus Sindrom Pelepasan Sitokin (*Cytokine Release Syndrome*; CRS) berat, sekresi beberapa sitokin dapat menghasilkan jejas paru-paru akut, sindrom gangguan pernapasan akut *(*ARDS), sepsis, kardiomiopati, dan koagulasi intravaskular diseminata (DIC).[118,119] Beberapa bukti klinis telah dikembangkan untuk melindungi pasien dari berbagai komplikasi terkait kasus COVID-19 kritis, termasuk pemberian glukokortikoid, imunosupresan, penghambat interleukin (terutama IL-1 dan IL-6), imunoglobulin intravena (IVIG), dan penukar plasma.[120]

Badai sitokin dikaitkan dengan infiltrasi kontinu neutrofil di lokasi infeksi yang diikuti oleh degranulasi dan pelepasan NETs sebagai respons terhadap rangsangan virus yang menimbulkan pelepasan sitokin dan kemokin yang tidak terkontrol, menyebabkan kasus COVID-19 kritis.[121,122] Neutrofil juga menjadi mediator utama badai sitokin seperti yang ditunjukkan melalui peningkatan ekspresi gen pengkode sitokin/kemokin yang lebih tinggi serta adanya ekspresi berlebih kemoatraktan neutrofil CXCL8 (selain S100A8, S100A9, FPR1, SOD2, S100A12) pada kasus COVID-19 berat.[123,124] Beberapa senyawa, termasuk NE (menyebabkan kerusakan kapiler-alveolar), MPO (menyebabkan apoptosis dan nekrosis sel epitel, badai sitokin, dan pembentukan trombus) serta ROS (limfopenia) semuanya bertanggung jawab untuk memperburuk gambaran penyakit.[125] Agregat neutrofil-platelet juga ditemukan berkorelasi dengan peradangan dan komplikasi mikrotrombotik pada pasien dengan gambaran klinis yang berat.[126] Selain itu, produk neutrofil, NETs, juga diproduksi lebih banyak sejalan dengan keparahan pasien COVID-19 dan diperkirakan dapat menghasilkan jejas paru-paru dan respons inflamasi sistemik.[123]

Banyak virus dapat merangsang produksi NETs. NETs yang diinduksi virus (terdiri dari kompleks DNA untai ganda, histon, dan protein granular) dapat beredar secara tidak terkendali, memicu respons sistemik imunitas radikal di dalam tubuh, menghasilkan produksi kompleks imun, sitokin, dan kemokin, dan akhirnya memperantarai peradangan secara masif.[9] Era baru dalam pandemi COVID-19 telah menunjukkan adanya hubungan antara perkembangan penyakit dan tingkat NETs. Didapatkan nilai NETs yang lebih tinggi terlibat dalam peningkatan kejadian kematian pasien COVID-19 secara keseluruhan.[24,127]

Pada pasien COVID-19, neutrofilia lazim dijumpai pada kasus yang parah, dan dapat menunjukkan pola peningkatan progresif, terutama pada pasien yang akhirnya meninggal.[128] Analisis transkriptom menunjukkan hubungan antara aktivasi neutrofil dan 16 gen terkait NETs (berupa enzim metabolik, protein struktural, peptida terkait anti-mikroba, maupun peptida peroksisomal). Semua komponen ini berinteraksi dengan sel T/NK/sel B dan terkait dengan imunitas bawaan (melalui pensinyalan jalur interferon/IFN). Namun demikian, efek yang ditimbulkan cenderung bersifat kurang menguntungkan. Hal ini didasari kaitannya dengan regulasi negatif fungsi kekebalan sel T dan sel NK melalui *locus for the transcript soluble galactoside-binding lectin* 9/LGALS9 dan *Carcinoembryonic antigen-related Cell Adhesion Molecule* 1/CEACAM1 yang menghasilkan penurunan efektivitas kekebalan antivirus dan jejas paru secara langsung (karena toksisitas pada sawar alveoli-kapiler).[17]

Kerusakan yang ditimbulkan oleh NETs juga dikaitkan dengan adanya beberapa komponen seperti NE, MPO, dan protein histon yang menimbulkan efek sitotoksik langsung pada epitel alveolar dan mengganggu integritas sel endotel. Peran mirip DAMP dari komponen-komponen ini juga mampu menginduksi respons trombotik dan inflamasi pada berbagai infeksi akut, termasuk COVID-19.[129] Proses keseluruhan NETs yang diinduksi SARS-CoV-2 memerlukan ACE2 (melalui reseptor ACE2-*Transmembrane Serine Protease 2*) dan protease serin.[10] Setidaknya terdapat empat hipotesis yang dikembangkan, yaitu:

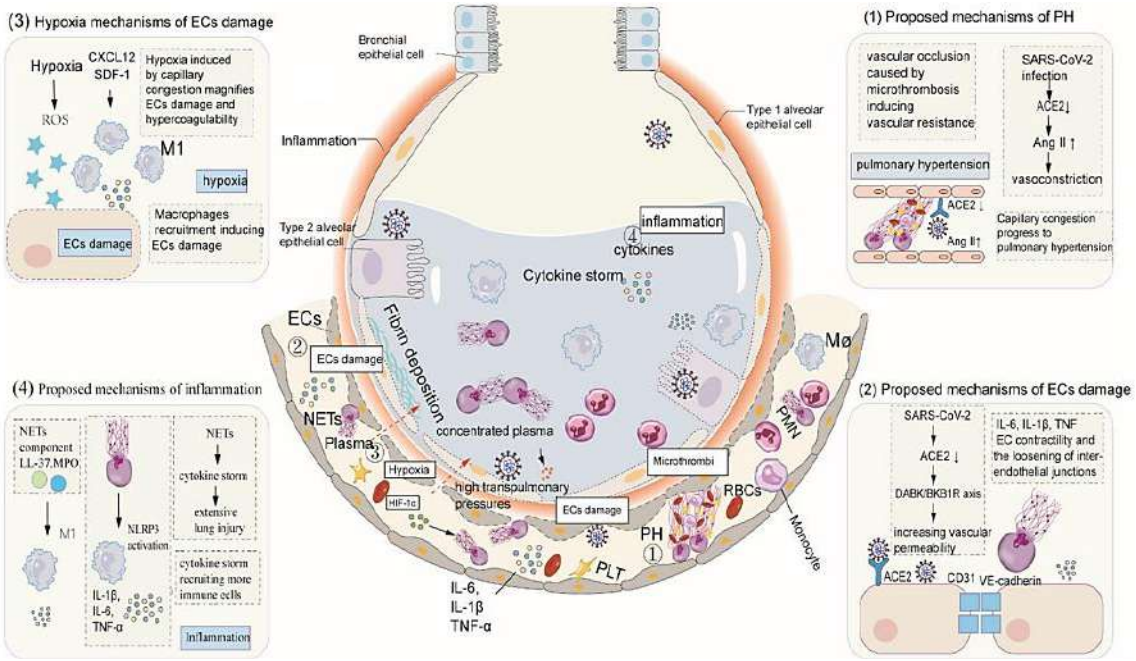
a. Hipotesis mekanisme hipertensi pulmonal. Hal ini didasari adanya kongesti kapiler dan peningkatan signifikan resistensi vaskular pulmonal selain adanya *down-regulation* ekspresi ACE2. [130]

b. Hipotesis mekanisme kerusakan sel endotel. Proses ini terjadi karena efek sitopatik SARS-CoV-2 secara langsung dan tidak langsung (melalui *downregulation* ACE2 yang mengaktivasi aksis *des-Arg9 bradykinin/bradykinin receptor B1* (DABK/BKB1R) dan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular. Hal ini diperparah dengan adanya peningkatan kadar sitokin seperti IL-6 dan IL-1β dan penurunan ekspresi CD31 dan *VE-cadherin*). [130]

c. Mekanisme hipoksia kerusakan sel endotel. Proses tersebut disebabkan kongesti kapiler dan hiperkoagulasi ditambah produksi ROS dan aktivasi *Hypoxia-Inducible Factor-1α* (HIF-1α). [130]

d. Hipotesis mekanisme inflamasi. NETs berperan untuk meningkatkan produksi sitokin dan rekrutmen sel imun ke dalam paru-paru yang menyebabkan kondisi hiperinflamasi dan kerusakan alveolus difus. [130]

Keempat hipotesis tersebut mengggambarkan kerusakan yang ditimbulkan oleh interaksi antara virus SARS-CoV-2 dan komponen NETs. Ilustrasi mekanisme kerusakan (berupa komplikasi ARDS) yang diperantarai oleh fenomena tersebut ditunjukkan pada gambar 10.



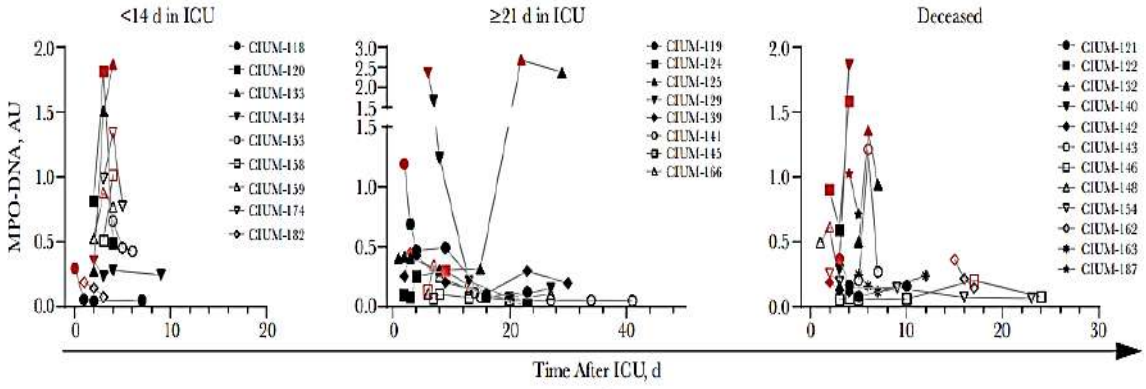
Gambar 2.10. Mekanisme pelepasan NETs dan perannya dalam proses *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (diperantarai oleh paparan terhadap infeksi SARS-CoV-2)[130]

Biomarka terkait NETs, kompleks histon DNA (his-DNA), dan kompleks MPO-DNA spesifik NETs ditemukan meningkat secara signifikan pada sampel plasma populasi pasien COVID-19 dalam kondisi sakit kritis. Pada pemeriksaan sampel dahak pasien COVID-19 secara berpasangan (sampel diambil bersamaan dengan plasma dari tiap pasien), kadar MPO-DNA berkorelasi signifikan dengan *viral load* RNA. Penanda inflamasi (seperti CRP dan IL-6) juga dikaitkan dengan temuan di atas, selain peningkatan leukosit dan hitung neutrofil absolut.[18,24,131] Peningkatan kadar NETs juga diamati pada aspirasi trakea pasien COVID-19 yang menjalani ventilasi mekanik.[10]

NETs dalam tingkat yang lebih tinggi secara umum juga dikaitkan dengan meningkatnya keparahan penyakit secara keseluruhan dan jejas jaringan paru-paru. Pada pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) dada, konsolidasi multipel dengan *air bronchogram* di semua bidang paru, dengan distribusi perifer dan peribronchovascular (terutama terlihat di lobus bawah), disertai dengan *ground-glass opacity*, dan sesuai dengan cedera alveolar difus dapat diidentifikasi,

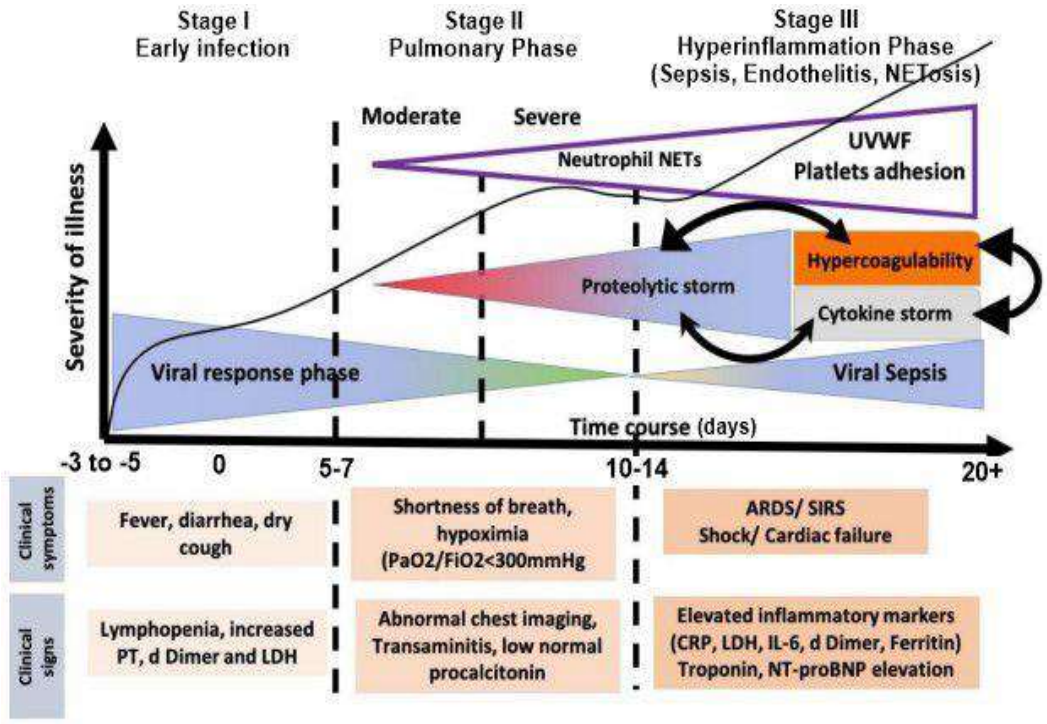
terutama pada pasien yang mengalami peningkatan kadar penanda NETs.[10] Sementara itu, berdasarkan proses otopsi paru-paru pasien COVID-19 kritis juga ditemukan peningkatan neutrofil MPO+H3Cit+ dan filamen NETs yang terutama terdistribusi di lingkungan saluran napas, interstisial, dan vaskular.[22,131] COVID-19 memiliki dampak bermakna terhadap perubahan alveolar dan epitel saluran napas yang terkait efek sitopatik virus, infiltrasi limfosit, edema endotel, dan trombus fibrin kecil di arteriol paru, sebagaimana ditemukan berdasarkan analisis histopatologi.[10] Secara mekanisme, dapat disimpulkan bahwa selama ARDS yang diinduksi oleh SARS-CoV-2, neutrofil menyerang virus dan melakukan NETosis di paru-paru.[126] Diyakini bahwa penanda pembentukan NETs (sitrulinasi histon H3, cfDNA, dan NE) dapat digunakan untuk menilai kebutuhan bantuan pernapasan dan kematian jangka pendek pada pasien COVID-19.[21]

Studi menunjukkan kadar NETs (yang dinilai dengan biomarka pengganti seperti cfDNA, NE, Histon H3, *growth arrest specific protein* 6 (GAS6) dan *soluble* AXL *receptor tyrosine kinase* (sAXL)) didapatkan lebih tinggi secara signifikan pada pasien COVID-19 yang dirawat di unit rawat intensif (*Intensive Care Unit*; ICU) jika dibandingkan pasien ICU non-COVID-19 maupun kontrol sehat.[132] Hal serupa juga dijumpai pada pemeriksaan menggunakan penanda kompleks MPO-DNA (gambar 11).[131] Nukleosom (ditandai dengan histon H3.1 serta H3R8 tersitrulinasi) sebagai salah satu marka potensial terkait pembentukan NETs di plasma juga ditemukan meningkat pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan kontrol maupun pasien non-COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.[133,134] Kadarnya pun makin meningkat sejalan dengan keparahan penyakit (dicerminkan dengan status ruang rawat), yaitu pada pasien yang dirawat di ICU memiliki kadar nukleosom tertinggi dibandingkan pasien di ruang rawat biasa maupun rawat jalan.[134]



Gambar 2.11. Kadar kompleks MPO-DNA pada pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di ICU selama <14 hari, ≥21 hari dan meninggal. Pada semua kondisi, ditemukan bahwa kadar NETs (digambarkan dengan MPO-DNA) tertinggi umumnya ditemukan pada tahap akut (<10 hari).[131]

Studi kohort menunjukkan bahwa kadar NETs pada plasma mencapai puncak pada awal pasien masuk ke ICU. Kadar NETs akan turun perlahan sebelum keluar dari ICU atau meninggal dunia. NETs juga menunjukkan korelasi negatif dengan waktu rawat di rumah sakit, memperkuat temuan akumulasi NETs pada awal awitan penyakit.[131] Data menunjukkan bahwa rerata pasien menunjukkan jarak *onset* ke waktu mulai perawatan di ICU adalah selama 9,5 hari (rentang: 7-12,5 hari) yang sesuai dengan fase pulmonal pada perkembangan penyakit COVID-19.[135] Gambaran perkembangan penyakit dapat dilihat pada gambar 12.



Gambar 2.12. Perjalanan kasus COVID-19 dan fenomena yang ditemui. NETs ditengarai terlibat pada fase pulmonal dan meningkat seiring keparahan penyakit.[135–138] (dengan modifikasi seperlunya)

Peningkatan penanda NETs ini sejalan dengan adanya perubahan fenotip neutrofil teraktivasi pada fase akut penyakit COVID-19 yang rentan terhadap agregasi seluler.[5] Molekul $MPO^{+}H3Cit^{+}$ dapat terdeteksi pada hasil otopsi pasien yang meninggal karena kondisi ARDS menggunakan teknik imunohistokimia. Temuan ini juga bersamaan dengan tingginya kadar platelet $CD61^{+}$ dan neutrofil itu sendiri.[131] Analisis interaksi turut menunjukkan bahwa NETs memiliki keterkaitan dengan setidaknya tujuh gen protein fase akut (IL6, TNF, CRP, CXCL8, IL-1ß, IL17A dan IL-1) yang dapat berkaitan erat dengan komplikasi jangka pendek berupa ARDS.[137] Pasien dengan kondisi COVID-19 berat juga menunjukkan peningkatan sel *low-density inflammatory band* (LDIB) yang memperantarai pembentukan NETs spontan dan produksi sitokin yang diperantarai LPS, pada akhirnya meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF-α secara signifikan.[139] NETs juga terkait dengan sistem

komplemen (C3 dan C5), dimana inhibisi komplemen dapat menurunkan kadar NETs. Komplemen merupakan salah satu faktor utama yang mendorong hiperinflamasi, imunotrombosis, dan jejas endotel mikrovaskular pada kasus COVID-19 berat.[140]

Trombosis (dikenal juga dengan imunotrombosis) adalah peristiwa berbahaya yang memperburuk prognosis pasien COVID-19 secara signifikan.[141] Beberapa kondisi terkait trombotik yang diamati pada pasien COVID-19 adalah emboli paru, stroke iskemik, trombosis vena serebral, iskemia ekstremitas bawah, trombosis aorta, dan trombosis vena dalam.[27,142] Pada pasien yang mengalami kejadian trombotik, peningkatan *calprotectin* (penanda aktivasi neutrofil) serta penanda NETs (cfDNA, kompleks MPO-DNA, dan H3cit) dapat diamati. Peningkatan biomarker klinis fenomena trombotik, D-dimer, CRP, feritin, dan antigen VWF juga lebih tinggi pada kelompok trombosis.[12,24] Oklusi vaskular oleh NETs pada kasus COVID-19 diperkuat oleh agregasi neutrofil yang meningkatkan kepadatan NETs dan struktur tubular yang tersumbat,[143] sebagaiman dibuktikan dengan bekuan intra-vaskular yang kaya neutrofil teragregasi yang mengekspresikan NE dan H3cit, selain juga molekul CD31. Temuan ini tidak hanya terbatas pada paru-paru, tetapi juga dapat diamati pada jaringan ginjal dan hati dari pasien COVID-19, yang berpotensi menyebabkan kegagalan multi organ.[5] Dalam sebuah penelitian yang melibatkan pasien COVID-yang mengalami infark miokard dengan elevasi segmen ST (*ST segment elevation myocardial infarction*; STEMI), trombus sebagian besar terdiri dari fibrin dengan derajat infiltrasi sel polimorfonuklear bervariasi dengan kepadatan NETs sekitar 61%.[144]

NETs dapat mempengaruhi aksis *tissue factor* (TF)/trombin pada pasien COVID-19 sebagai salah satu mekanisme trombotik yang diperkirakan terjadi. Hal ini didasari korelasi positif antara kadar Trombin-antitrombin (TAT) dan kompleks MPO-DNA. Inhibisi trombin melalui dabigatran dapat bermanfaat untuk memitigasi ekspresi dan aktivitas TF, selain pelepasan NETs pada pasien COVID-19. Peningkatan bermakna *soluble platelet-derived factors* yang memicu proses NETosis, seperti *Platelet factor* 4 (PF4) dan RANTES, telah ditemukan

pada pasien COVID-19. Temuan tersebut menunjukkan adanya interaksi NETs dan platelet yang dapat berkontribusi terhadap fenomena trombo-inflamasi yang menimbulkan hiperkoagulabilitas dan trombosis terkait COVID-19, selain peran adanya tambahan yang diperantarai oleh aktivasi komplemen.[12,23]

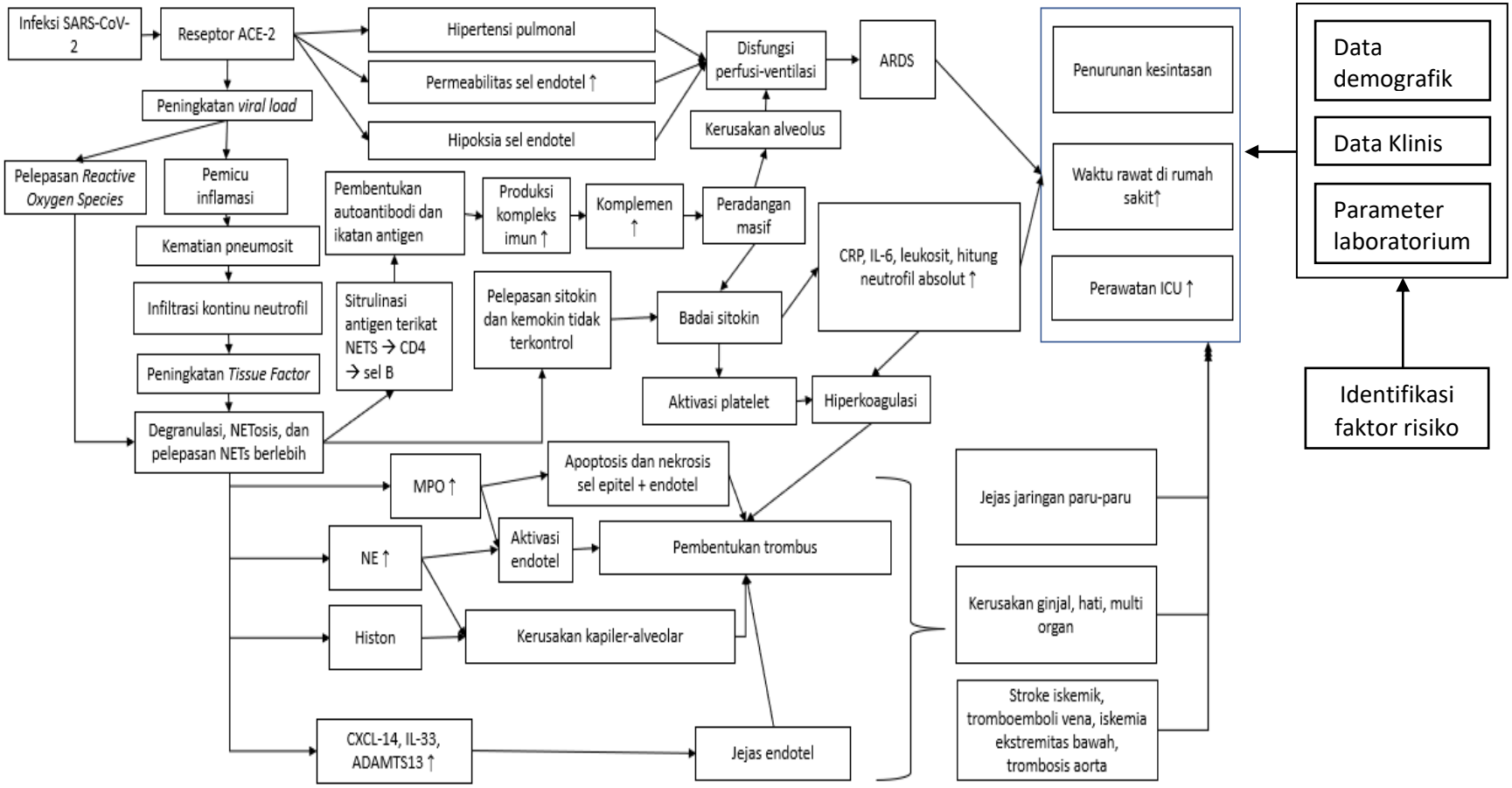
2.4. Potensi Terapi dengan Target NETs untuk Menghadapi Infeksi SARS-CoV-2

Pencegahan komplikasi COVID-19 (terutama ARDS and mikrotrombosis) dengan penargetan NETosis dapat menjadi suatu fokus perhatian. Beberapa obat yang menargetkan NETosis telah beredar maupun dalam sedang menjalani proses pengembangan dan penelitian.[145] Dua target utama yang diterapkan dalam upaya pengobatan tersebut adalah DNase1 (penargetan efek fisik NET) dan NE (aktivitas proteolitik).[141] Penargetan DNase sebelumnya telah terbukti efektif dalam pengobatan fibrosis kistik,[133] serta berpotensi bermanfaat pada peningkatan fungsi paru-paru dan penekanan proses inflamasi setelah infeksi SARS-CoV-2. Sementara itu, penargetan NE (menggunakan obat yang menargetkan elastase seperti Sivelesat, Alvelestat, atau Bay-8550) dapat meningkatkan luaran pasien, mengurangi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel-sel di saluran pernafasan, dan mengurangi fibrinolisis atau hipertensi terkait NE.[147] Strategi lain dapat pula menargetkan inhibitor molekul yang terlibat dalam penggabungan NETs, seperti NE, PAD4, dan gasdermin D.[4] Uji klinis juga telah menunjukkan pandangan baru tentang penggunaan strategi terapeutik untuk merawat pasien COVID-19 melalui upaya penargetan NETs dengan menggunakan obat seperti Fostamatinib[148] (membatasi NETosis) dan karboksipeptidase B[149] (blokade aksis anafilatoksin-NETs). Sejumlah obat lain seperti baik senyawa baru seperti lonodelestat (POL6014), CHF6333, elafin, dornase alfa, maupun PRX-110/alidornase alfa, serta obat yang telah umum digunakan dan beredar sebelumnya (metformin, kolkisin) juga terus dianalisis dalam penelitian.[8,146]

Dua mekanisme digunakan untuk menargetkan NETs: memblokir pembentukan NETs (laktoferin dan dipiridamol) serta melarutkan molekul NETs

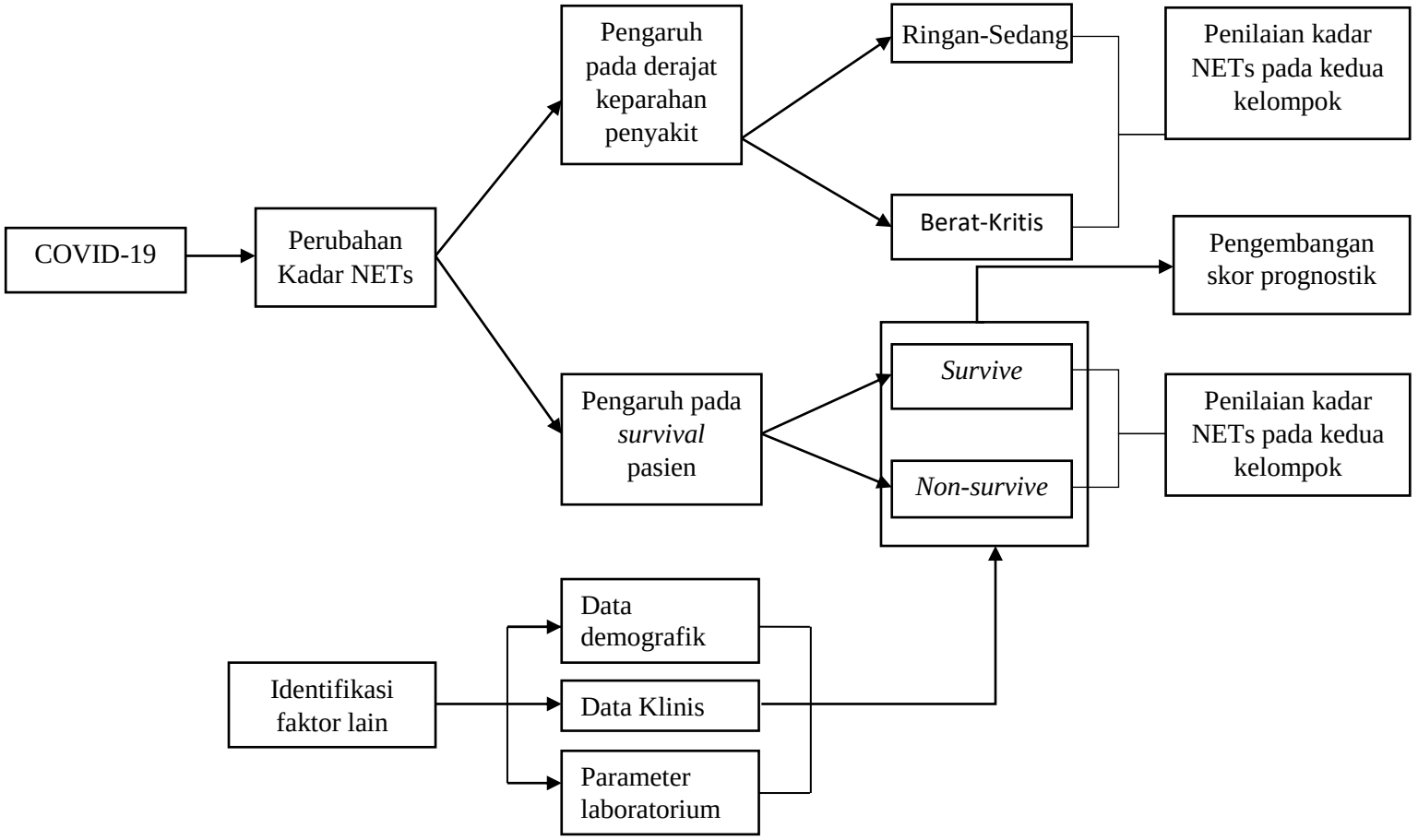
yang sudah terbentuk (infus DNase intravaskular: DNase I dan DNase1L3).[150] Namun demikian, diperlukan lebih banyak penelitian untuk memberikan bukti yang lebih valid mengenai pendekatan terapeutik penggunaan NETs dalam terapi COVID-19. Manfaat penargetan NETs yang secara umum bersifat tidak langsung menyasar pada virus SARS-CoV-2 mungkin dapat menurunkan risiko terjadinya respons pejamu yang tidak terkendali, berpotensi menurunkan jumlah pasien yang memerlukan ventilasi mekanis invasif dan terutama dapat membantu menurunkan angka kematian.[4]

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.13. Kerangka Teori

2.6.Kerangka Konsep



Gambar 2.14. Kerangka Konsep

BAB III
METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain cohort retrospektif dan prospektif.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan Mei hingga Agustus 2022 di Instalasi Lab sentral, Instalasi Rekam Medik dan Bangsal pasien COVID-19 RSUP dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

3.3.1.1 Populasi Target

Populasi dari penelitian ini adalah pasien COVID-19.

3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien COVID-19 periode Juli 2021 – Agustus 2022 yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dari penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang telah dikelompokkan berdasarkan gejala klinis sedang, dan berat oleh klinisi memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1 Besar Sampel

Besar sampel untuk pemeriksaan NETs perkelompok adalah dengan perhitungan sebagai berikut:[154]

$$n = \left(z_{\alpha/2} + z_{\beta}\right)^2 \left(\frac{(1+1/m)/p}{\ln(r)^2}\right)$$
$$p = 1 - p_a \exp(-\ln(2)F/m)$$
$$p_a = 1 - \frac{\exp(-\ln(2)A/m)}{\ln(2)A/m}$$
$$m = (C+E)/2$$

P= power = 80%

Alfa = 5% → Z_α = 0,05

A = waktu rekrutmen subyek = 30 hari

F = waktu tambahan setelah selesai rekrutmen = 0 hari

C = median *survival time* untuk kelompok *survive (<cutoff)* = 30 hari

E = median *survival time* kelompok *non- survive* (≥*cutoff)* = 9,5 hari

r = hazard ratio = 10,837[155]

m= jumlah subyek *survive* per *non-survive* = 1

Besar sampel per kelompok adalah 49 orang, sehingga total sampel dengan *drop out* 10% adalah 108 subjek.

3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *consecutive sampling*.

3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.3.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 dengan usia ≥ 18 tahun (kecuali untuk sampel untuk pemeriksaan WGS)
2. Pasien COVID-19 yang melakukan pemeriksaan PCR di RSMH.

3.3.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien COVID-19 yang tidak memiliki data rekam medik lengkap sesuai dengan variabel penelitian.
2. Pasien COVID-19 yang tidak memiliki sisa serum

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar NETs dan faktor-faktor lain yang diduga mempengaruhi *survival rate* pasien COVID-19, yaitu faktor demografik, klinis dan laboratorium. Faktor demografik mencakup usia, jenis kelamin. Faktor klinis mencakup komorbiditas, gejala klinis, tanda vital (laju pernafasan, denyut nadi, suhu, tekanan sistolik, diastolik, kesadaran dan saturasi oksigen), dan Indeks massa tubuh (IMT). Sementara pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan hematologi (Hemoglobin, hitung leukosit, hitung limfosit absolut, nilai rasio Neutrofil limfosit, hitung trombosit); pemeriksaan hemostasis (kadar PT, APTT, fibrinogen dan D-dimer); dan pemeriksaan serologi (ureum, kreatinin, ALT, AST, CRP).

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat keparahan dan kematian pasien COVID-19

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala	Hasil Ukur
1	Jenis Kelamin	Kumpulan atribut biologis pada manusia dan hewan. Terkait dengan bentuk fisik, dan gambaran fisiologis seperti fungsi dan bentuk anatomi alat reproduktif	Rekam medik	Observasi	Nominal	Laki-laki atau perempuan
2	Usia	waktu yang menyatakan eksistensi (lamanya hidup) seseorang dan dapat dipastikan melalui dokumen diri (Kartu Tanda Penduduk (KTP), akte kelahiran, dll)	Rekam medik	Observasi	Ordinal	Remaja: 17 – 25 tahun Dewasa: 26 – 45 tahun Lansia : 46 – 65 tahun Manula : > 65 tahun (modifikasi DEPKES RI 2009)
3	Diagnosis COVID-19	Diagnosis COVID-19 ditegakan berdasarkan hasil *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR)	Rekam medik	Observasi	Nominal	Positif atau negatif
4	Penyakit Komorbid	Penyakit penyerta pada pasien COVID-19	Rekam medik	Observasi	Nominal	Hipertensi (ya/tidak), diabetes mellitus (ya/tidak), penyakit jantung (ya/tidak), penyakit ginjal kronik (ya/tidak), penyakit hati (ya/tidak), penyakit paru obstruktif kronik (ya/tidak), keganasan/kanker (ya/tidak), gangguan imun (ya/tidak), penyakit serebrovaskular (ya/tidak) tuberkulosis (ya/tidak) hamil (ya/tidak)
5	*Onset*	Waktu pertama mulai timbulnya gejala yang dirasakan pasien sampai saat pasien datang berobat	Rekam medik	Obesrvasi	nominal	≥ 7 hari < 7 hari

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala	Hasil Ukur
6	Gejala klinis	Gejala yang timbul pada saat terdiagnosis COVID-19	Rekam medik	Observasi	Nominal	Batuk (ya/tidak) Pilek (ya/tidak) Sakit tenggorokan (ya/tidak) Sesak (ya/tidak) Demam (ya/tidak) Sakit kepala (ya/tidak) Lesu (ya/tidak) Nyeri otot (ya/tidak) Mual/muntah (ya/tidak) Diare (ya/tidak) Hilang penciuman (ya/tidak) Mata merah (ya/tidak)
7	Pemeriksaan fisik	Hasil dari pemeriksaan fisik saat terdiagnosis COVID-19 yang mencakup: • Laju pernafasan • Denyut nadi • Temperature • Tekanan sistolik • Tekanan diastolik • Kesadaran • IMT (BB/TB^2) • Saturasi oksigen	Rekam medik	Observasi	Nominal	Laju pernafasan (per menit) >24 ≤24 Denyut nadi (permenit) >110 ≤110 Temperature (°C) >37,3 ≤37,3 Tekanan sistolik (mmHg) ≥140 <140 Tekanan diastolik (mmHg) ≥80 <80 Kesadaran (ya/tidak) IMT (BB/TB^2) ≥23 <23 Saturasi oksigen (%) ≥ *cutoff* < *cutoff*

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala	Hasil Ukur
8	Kadar NETs	Ekstraseluler neutrofil yang berasal dari jaringan DNA, terdiri dari kromatin dan protein neutrofil (dengan *Citrullinated Histone H3*, metode ELISA).	ELISA Reader	ELISA	Numerik Nominal	ng/mL ≥ *cutoff* < *cutoff*
9	Pemeriksaan hematologi	Pemeriksaan hematologi berupa pemeriksaan darah lengkap mencakup: • Hemoglobin (Hb) : metode *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS) • *White blood cell (WBC): flowcytometry* dengan laser semikonduktor • Trombosit : *flowcytometry* dengan laser semikonduktor melalui Ret Channel • Limfosit absolut • *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) Dengan menggunakan alat Sysmex XN-1000	Rekam medik hasil pemeriksaan hematologi	Observasi	Numerik Nominal	• Hb=g/dL < *cutoff* ≥ *cutoff* • WBC= 10^3µL ≥ *cutoff* < *cutoff* • Trombosit=10^3/µL < *cutoff* ≥ *cutoff* • Limfosit absolut=10^3µL < *cutoff* ≥ *cutoff* • NLR= Neutrofil/limfosit < *cutoff* ≥ *cutoff*
10	Pemeriksaan hemostasis	Pemeriksaan faal hemostasis yang mencakup: PT : metode *clotting mechanical* APTT : metode *clotting mechanical* Fibrinogen : *Clauss clotting* D-Dimer : immunoturbidimetri Dengan menggunakan alat STA Compact MaxStago	Rekam medik hasil pemeriksaan hemostasis	Observasi	Numerik Nominal	PT= detik < *cutoff* ≥ *cutoff* APTT= detik < *cutoff* ≥ *cutoff* Fibrinogen=mg/dL < *cutoff* ≥ *cutoff* D-dimer=µg/mL < *cutoff* ≥ *cutoff*

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala	Hasil Ukur
11	CRP	Protein fase akut yang disintesis di hati dan merupakan suatu penanda inflamasi dan diperiksa dengan metode Metode *chemiluminescent microparticle immunoassay*/ CMIA) menggunakan alat Architect i2000.	Rekam medik hasil pemeriksaan CRP dengan	Observasi	Numerik Nominal	mg/L ≥ *cutoff* < *cutoff*
12	Ferritin	Protein fase akut sebagai penanda inflamasi sekaligus protein penyimpan besi dan diperiksa dengan metode CMIA menggunakan alat Architect i2000.	Rekam medik hasil pemeriksaan CRP	Observasi	Numerik Nominal	ng/mL ≥ *cutoff* < *cutoff*
13	Prokalsitonin	Prekursor peptide hormone kalsitonin yang dilepaskan tubuh saat terjadi proses infeksi serta mengindikasikan sepsis bila kadarnya terlalu tinggi dan diperiksa dengan metode CMIA menggunkan alat Architect i2000.	Rekam medik hasil pemeriksaan CRP dengan	Observasi	Numerik Nominal	ng/mL ≥ *cutoff* < *cutoff*
14	ureum	Produk akhir metabolisme protein dan diekskresikan oleh ginjal dan diperiksa dengan metode uricase menggunakan alat Architect c8000.	Rekam medik hasil pemeriksaan Ureum dengang	Observasi	Numerik Nominal	mg/dL ≥ *cutoff* < *cutoff*
15	Kreatinin	Produk limbah hasil metabolism otot, yang dieliminasi dari darah melalui filtrasi glomerulus, dan diperiksa dengan metode Jaffe menggunakan alat Architect c8000.	Rekam medik hasil pemeriksaan Kreatinin	Observasi	Numerik Nominal	mg/dL ≥ *cutoff* < *cutoff*
16	Alanine amino-transferase (ALT)	Enzim yang terlibat pada metabolism asam amino dan banyak ditemukan di hati dan ginjal yang berguna untuk menilai fungsi integritas hati dengan spketrofotometri berdasarkan reaksi oksidasi NADH menggunakan alat Architect c8000.	Rekam medik hasil pemeriksaan ALT	Observasi	Numerik Nominal	U/L ≥ *cutoff* < *cutoff*

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala	Hasil Ukur
17	Aspartat amino-transferase (AST)	Enzim yang membantu metabolism asam amino dan banyak ditemukan pada jantung, hati, otot dan jaringan ginjal yang berfungsi untuk menilai fungsi integritas hati dengan spketrofotometri berdasarkan reaksi oksidasi NADH menggunakan alat Architect c8000	Rekam medik hasil pemeriksaan AST	Observasi	Numerik Nominal	U/L ≥ *cutoff* < *cutoff*
18	Albumin	Protein utama dalam darah yang berfungsi untuk menilai fungsi sintesis hati dan diperiksa dengan spektrofotometri berdasarkan metode *Bromocresol green* dan menggunakan alat Arcithect c8000.	Rekam medic hasil pemeriksaan albumin	Observasi	Numerik Nominal	g/dL < *cutoff* ≥ *cutoff*
19	Luaran pasien	Luaran pasien dalam kurun waktu 30 hari setelah terkonfirmasi COVID-19.	Rekam medik	Observasi	Nominal	Hidup atau meninggal
20	Klasifikasi gejala klinis pasien COVID-19	**Ringan**: Gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot tanpa bukti pneumonia atau hipoksia. **Sedang:** Pasien yang memiliki pneumonia tidak berat dan tidak memerlukan suplementasi oksigen. **Berat:** Pasien dengan demam atau pneumonia, ditambah satu dari berikut: frekuensi napas ≥30x/menit,gangguan pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO2) <93% pada udara ruangan atau rasio PaO2/FiO2 <300. **Kritis** yaitu pasien dengan gagal napas, ARDS, syok septik, dan/atau *multiple organ failure.*[146]	Rekam Medik dan Penilaian Klinis COVID-19	Observasi	Ordinal	ringan-sedang atau berat-kritis

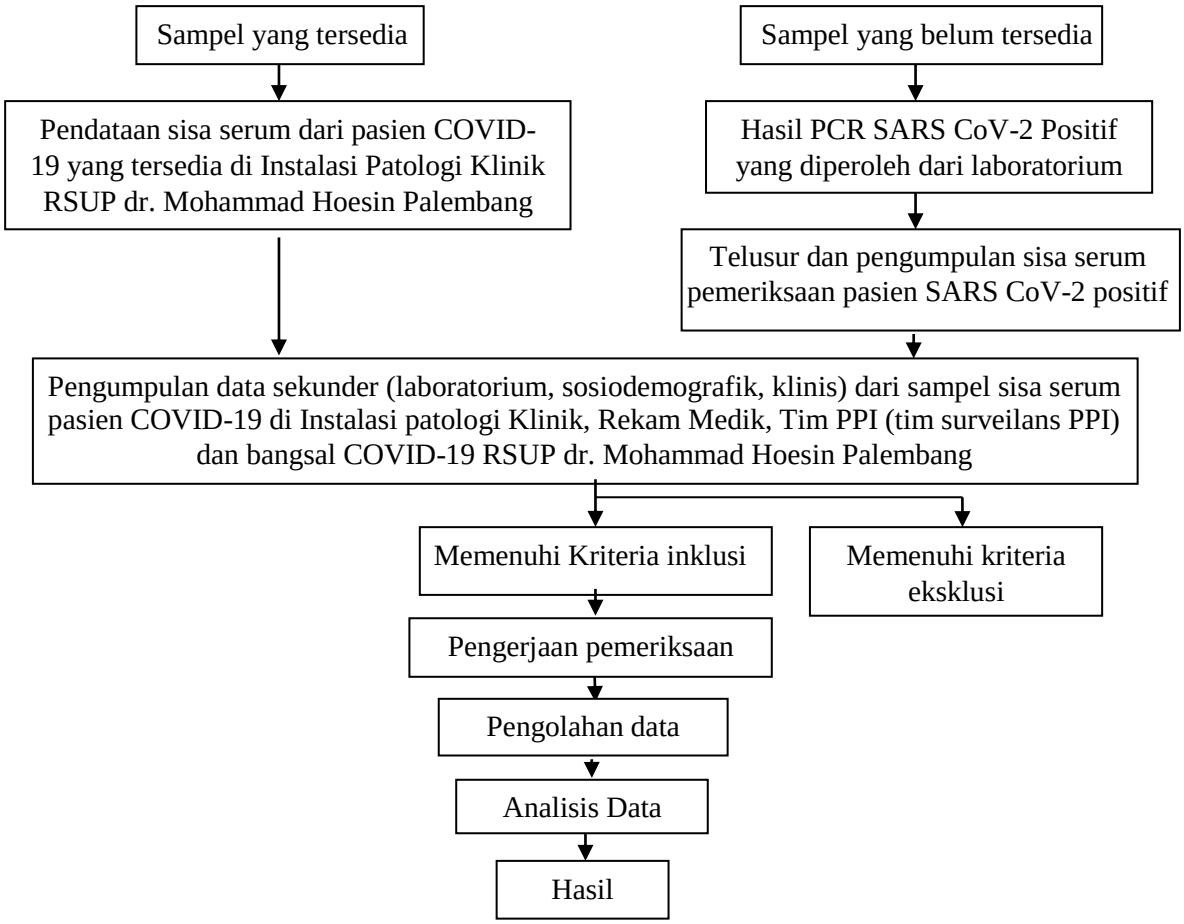
3.6 Cara Pengumpulan Data

Data penelitian menggunakan data primer dan data sekunder. Data sekunder berupa hasil pemeriksaan laboratorium [termasuk hasil *Whole Genome Sequensing (WGS)*] dan data sosiodemografik serta klinis pasien COVID-19 (termasuk *onset* penyakit dan riwayat pengobatan). Data didapatkan melalui Instalasi Patologi Klinik, Rekam medik RSMH, Instalasi PPI (Tim Surveilans COVID-19 RSMH) dan bangsal COVID-19. Pemeriksaan WGS dilakukan di Lembaga Eijkmann Jakarta.

Data Primer berupa sisa serum pemeriksaan pasien COVID-19 yang diambil saat masuk rumah sakit atau saat terkonfirmasi COVID-19 yang dibuktikan dengan hasil pemeriksaan PCR SARS CoV-2 positif. Sampel yang sudah tersedia merupakan sisa spesimen dari pasien konfirmasi COVID-19 di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik kemudian disimpan pada suhu -80°C. Untuk sampel yang belum tersedia adalah sampel yang akan dikumpulkan periode Juni – Agustus 2022.

Sampel penelitian kemudian dievaluasi kadar NETs-nya. Terdapat beberapa metode untuk mengevaluasi NETosis, termasuk deteksi ko-lokalisasi protein yang dihasilkan neutrofil dan DNA ekstraseluler secara immunositologi dan immunohistologi; deteksi *Citrullinated Histone* H3 (Cit-H3) dan kompleks MPO-DNA secara ELISA; deteksi *cell-free* DNA (cfDNA) dan deteksi komponen NETs dengan *flow cytometry* (Cit-H3, MPO-DNA, dan cfDNA sebagai *surrogate marker*). Karena baku emas NETosis atau metode deteksi NET belum ditetapkan sampai saat ini, sehingga peneliti dapat memilih penanda yang paling sesuai atau metode yang disesuaikan dengan keadaan berdasarkan pertimbangan kelebihan dan kekurangan masing-masing metode, yaitu menggunakan Cit-H3 (Clone 11D3) secara ELISA dengan pertimbangan pemeriksaan ini bisa dilakukan di tempat peneliti, reagennya tersedia, sampel penelitian dapat diperoleh (dijangkau) dan biayanya masih terjangkau. Walaupun mempunyai spesifisitas dan obejektivitas tidak sebaik penanda sebelumnya dan hanya mampu mendeteksi NETosis yang tergantung PAD4.[109]

3.7 Alur penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian yang diperoleh akan dipastikan kelengkapannya secara manual. Data yang sudah lengkap kemudian diolah menggunakan aplikasi Medcalc 19.3.1 dan STATA versi 15 (College Station, Texas 77845 USA). Analisis yang akan dilakukan berupa:

3.8.1 Analisis Deskriptif

Analisis deskriptif dilakukan untuk melihat gambaran distribusi karakteristik pasien COVID-19 terhadap penggolongan gejala klinisnya. Distribusi data numerik dilihat normalitasnya dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk (sampel

kecil ≤50) dan Kormogrov-Smirnov (sampel besar >50). Data dibagi menjadi data kategorik dan data numerik. Untuk data kategorik nilai yang akan digunakan adalah frekuensi (f) atau number (n) dan presentase (%). Untuk data numerik perlu dipastikan bentuk distribusi data. Apabila data terdistribusi normal (p >0,05) maka nilai yang digunakan adalah rerata (mean) ± simpangan baku (standar deviasi; SD) (mean±SD). Apabila data terdistribusi tidak normal (p<0,05) maka nilai yang digunakan adalah median (min – max).

3.8.2 Analisis Inferensial

3.8.2.1 *T-test Independent atau Mann-Whitney*

Analisis Inferensial yang digunakan untuk melihat perbedaan rerata data numerik (hasil pemeriksaan laboratorium) pada dua kelompok klinis pasien COVID-19 dengan menggunakan *T-test independent* (distribusi normal) atau *Mann-Whitney* (distribusi tidak normal).

3.8.2.2 *Chi-Square* atau *Exact Fisher*

Perbedaan data kategorik pada dua kelompok klinis pasien COVID-19 diuji menggunakan *Chi-Square* (bila memenuhi syarat *expected count* <5 maksimal 20%) atau *Exact Fisher* (bila tidak memenuhi syarat Chi-square).

3.8.2.3 *Receiver Operating Characteristic* (ROC)

Receiver Operating Characteristic (ROC) *curve analysis* akan digunakan untuk menentukan titik potong (*cut-off point*) kadar NETs dan faktor prognostik lainnya dalam memprediksi luaran pasien COVID-19.

3.8.2.4 Analisis *Survival*

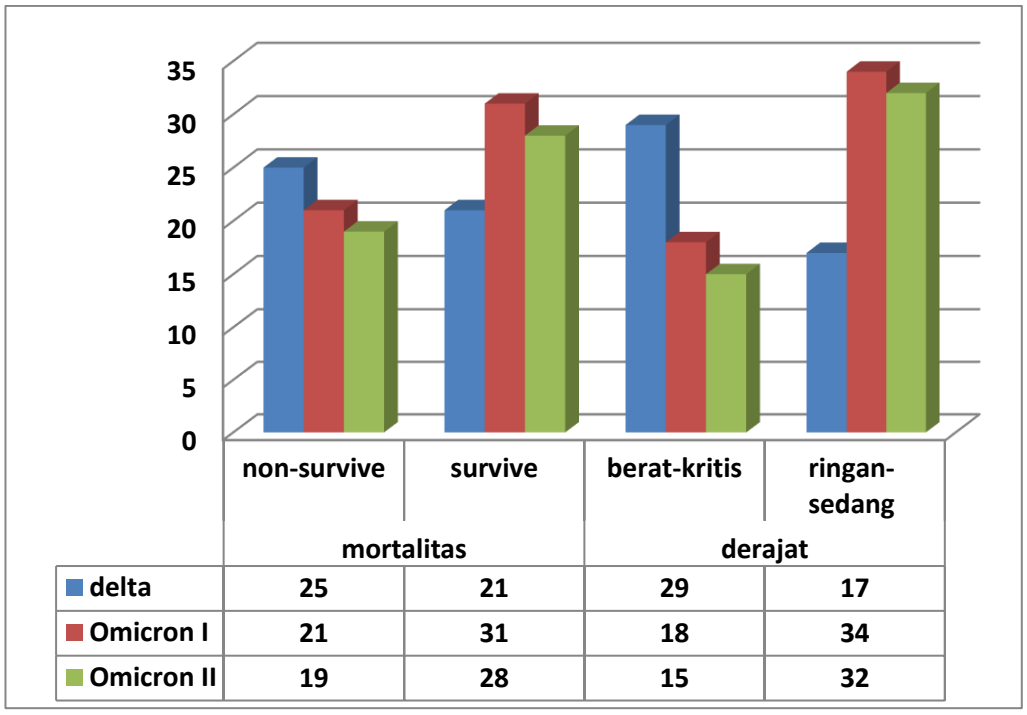
Analisis survival atau kesintasan digunakan untuk melihat probabilitas kehidupan dalam waktu 30 hari (1 bulan) pada pasien konfirmasi COVID-19 dilihat dari kadar NETs dan faktor prognostik lainnya. Follow up dimulai pada saat pasien menjadi pasien konfirmasi COVID-19 berdasarkan data rekam medik. Digunakan analisis kesintasan metode Kaplan-Meier untuk melihat gambaran kurva kesintasan dan diuji menggunakan *Mantel-Haenszel log-rank test* untuk melihat apakah hasil yang didapat signifikan. Data yang digunakan adalah data luaran

pasien serta data cut-off point kadar NETs (ng/mL) dan faktor prognostik lainnya yang didapatkan pada analisis ROC *curve*. Pada pasien yang dinyatakan sembuh dan telah bebas perawatan di rumah sakit, dan pasien yang masih hidup hingga masa periode follow up berakhir dianggap sebagai sensor dan dinyatakan hidup (*survive)*. Pasien yang mengalami kematian pada masa periode *follow up* dianggap sebagai meninggal (*event*).

Sedangkan analisis bivariat dilakukan menggunakan *Cox Regression* sederhana untuk menganalisis apa saja faktor-faktor yang mempengaruhi *survival rate* pasien COVID-19. Variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai $p<0.25$ atau variabel dianggap berdampak klinis dimasukkan dalam analisis multivariat. Analisis multivariat yang digunakan adalah *Cox Regression*, model *Proportional Hazards*. Permodelan lengkap dilakukan dengan prinsip *Hierarchically Well Formulated* (HWF), dilakukan pula *Interaction assesment* (menentukan interaksi antar variabel independen) dan *Confounding assesment* (penilaian variabel yang berpotensi sebagai *confounding*) kemudian baru diperoleh model akhir. Hasil analisis disajikan dengan 95% *Confidence Interval* (95%CI) dan *Hazard ratio* (HR). Kemudian, dilakukan penilaian kualitas model baik secara klinis maupun statistik (kalibrasi dan diskriminasi). Nilai kalibrasi diuji dengan uji Hosmer dan Lemeshow sedangkan nilai diskriminasi dinilai dengan *area under curve* (AUC). Kalibrasi dikatakan baik apabila ada perbedaan antara nilai observasi dan harapan. Nilai diskriminasi dikatakan baik bila nilai AUC lebih besar atau sama dengan nilai AUC minimal yang diharapkan (> 80%). Model terbaik akan dikonversikan ke dalam sistem skoring.

BAB IV
HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 145 subyek penderita COVID-19 yang dikumpulkan dari Juli 2021 hingga Agustus 2022. Sebanyak 98 subyek ditelusuri secara retrospektif dan 47 sampel secara prospektif. Semua sampel diikuti selama 30 hari untuk menentukan kesintasan pasien. Data yang diambil terdiri dari data demografik, komorbid, gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboraotrium (rincian dapat dilihat di masing-masing tabel). Subyek penelitian meliputi 46 subyek periode puncak Delta (Juli – September 2021) 52 subyek periode puncak omicron I (Februari-Maret 2022) dan 47 subyek periode puncak Omicron II (Juli – Agustus 2022).

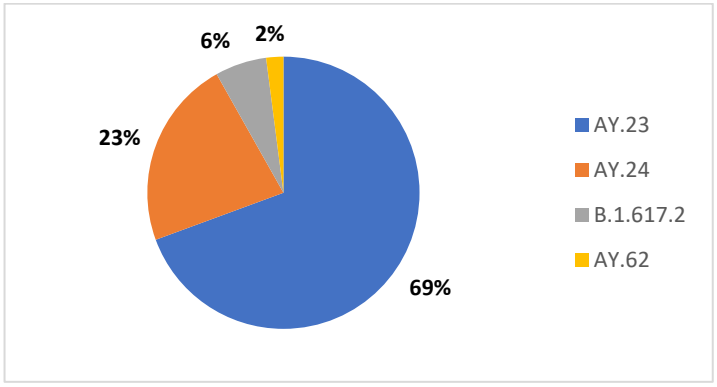


delta	25	21	29	17
Omicron I	21	31	18	34
Omicron II	19	28	15	32

Gambar 4.1. Klasifikasi Subyek Penelitian

4.1 Identifikasi jenis varian SARS CoV-2 di RSMH pada periode Juli – September 2021

Sebanyak 76 sampel dari RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Juli – September 2021 dirujuk ke Lembaga Eijkman untuk pemeriksaan *Whole Genome Sequencing* (WGS). Sebanyak 49 dari 76 sampel dapat diuji WGS dan hasilnya semua merupakan varian Delta SARS-CoV-2. Didapatkan empat subvarian (l*ineage*) dari varian Delta pada pasien yang dirawat di RSMH pada periode tersebut, yaitu AY.23 (34 pasien; 69,39%), AY.24 (11 pasien; 22,45%), B.1.617.2 (3 pasien; 6,12%), AY.62 = (1 pasien ; 2,04%) (Gambar 4.2).



Gambar 4.2. Distribusi *lineage* varian Delta periode Juli – September 2021

4.2 Gambaran demografik (usia, jenis kelamin) dan klinis (komorbid dan gejala klinis) subjek penelitian

Usia pasien yang diteliti memiliki perbedaan bermakna terkait luaran pasien (*non-survive vs. survive* = 50,5 (18-83) vs. 54,9±16,2 tahun; p=0.030), hal serupa juga ditemukan berdasarkan derajat keparahan COVID-19 yang diderita pasien (berat-kritis vs. ringan-sedang = 55,7±16,5 (18-83) vs. 49 (18 – 79); p=0,013). Usia dalam bentuk kategorik didapatkan tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan derajat keparahan COVID-19 maupun luaran pasien (p>0,05). Hal serupa juga didapatkan pada variabel jenis kelamin, yang ditemukan tidak bermakna dikaitkan dengan derajat penyakit dan luaran pasien. *Onset* COVID-19 juga tidak berhubungan atau berbeda bermakna berdasarkan luaran maupun derajat keparahan pasien (p>0,05).

Variabel komorbid pasien menunjukkan adanya hubungan bermakna dengan derajat keparahan (p=0,002) dan luaran (p=0,014) COVID-19. Proporsi adanya komorbid pada pasien dengan derajat berat-kritis lebih tinggi dibandingkan ringan-sedang (93,5% vs. 73,5%). Hal serupa juga dijumpai berkaitan dengan luaran pasien, yaitu tingkat komorbiditas yang lebih tinggi pada pasien yang *non-survive* dibandingkan *survive* (90,8% vs. 75,0%). Analisis per komorbiditas menunjukkan bahwa hanya hipertensi yang menjadi komorbiditas yang berhubungan signifikan dengan derajat keparahan (p<0,001) dan luaran (p=0,013) pasien COVID-19. Proporsi hipertensi pada kelompok berat-kritis adalah 54,8%, lebih dari 2,5 kali lipat angka pada kondisi ringan-sedang (20,5%). Sementara, pasien yang meninggal 46,2% di antaranya memiliki hipertensi, dan hanya 26,3% pasien yang bertahan hidup dan mengalami hipertensi. Penyakit serebrovaskular juga lebih banyak dijumpai pada kelompok berat-kritis, yaitu sebesar 24,2% (vs. 3,6% pada kelompok ringan-sedang) maupun pada kelompok *non-survive*, yaitu sebesar 24,6% (vs. 3,5% pada kelompok *survive*). Keduanya memiliki hubungan bermakna dengan keparahan (p<0,001) maupun luaran (p<0,001) penyakit COVID-19. Untuk komorbid kanker menunjukkan hubungan bermakna dengan derajat keparahan COVID-19 (p=0,017). Komorbiditas lain seperti diabetes mellitus, penyakit jantung, ginjal, penyakit paru obstruktif kronis, gangguan imunitas (terutama terdiri atas penyakit autoimun dan HIV/AIDS), penyakit hati, tuberkulosis, serta kehamilan semua tidak memiliki hubungan bermakna dengan derajat keparahan maupun luaran pasien COVID-19 pada penelitian ini.

Sejumlah gejala klinis ditemukan memiliki hubungan dengan derajat keparahan COVID-19, yaitu sesak nafas (p<0,001), sakit kepala (p=0,003) serta nyeri abdomen (p=0,003). Sementara itu, gejala yang berkaitan dengan luaran pasien meliputi sesak nafas (p<0,001). Sesak nafas merupakan satu-satunya variabel yang berhubungan dengan kondisi pasien, terjadi pada 88,7% pasien berat-kritis dan 51,8% pasien ringan-sedang. Di sisi lain, sesak nafas terjadi pada 83,1% pasien yang meninggal dan 55% pasien yang hidup. Temuan data terkait karakteristik demografik ditampilkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Karakteristik Demografik Pasien COVID-19

No	Keterangan	Total, n=145	Gejala Klinis Pasien COVID-19		Nilai p	Luaran pasien COVID-19		Nilai p
			Berat-Kritis, n=62	Ringan-Sedang, n=83		*Non-survive, n=65*	*Survive, n=80*	
1	Usia (tahun)	54 (18 – 83)	55,7±16,5	49 (18 – 79)	**0,014#**	50,5 (18 – 83)	54,9±16,2	**0,030#**
	Remaja: 17 – 25 tahun	13 (9,0)	3 (4,8)	10 (12,0)		4 (6,2)	9 (11,3)	
	Dewasa: 26 – 45 tahun	39 (26,9)	13 (21,0)	26 (31,3)	0,127	15 (23,1)	24 (30,0)	0,284
	Lansia : 46 – 65 tahun	54 (37,2)	25 (40,3)	29 (34,9)		24 (36,9)	30 (37,5)	
	Manula : > 65 tahun	39 (26,9)	21 (33,9)	18 (21,7)		22 (33,8)	14 (21,3)	
2	Jenis Kelamin							
	• Laki-laki	58 (40)	28 (45,2)	30 (36,1)	0,273	28 (43,1)	30 (37,5)	0,495
	• Perempuan	87 (60)	34 (54,8)	53 (63,9)		37 (56,9)	50 (62,5)	
3	Penyakit Komorbid							
	Ya	119 (82,1)	58(93,5%)	61(73,5%)	**0,002**	59 (90,8)	60 (75,0)	**0,014**
	tidak	26 (17,9)	4(6,5%)	22(26,5%)		6 (9,2)	2 0(25,0)	
	• hipertensi							
	Ya	51 (35,2)	34 (54,8)	17 (20,5)	**<0,001**	30 (46,2)	21 (26,3)	**0,013**
	tidak	94 (64,8)	28 (45,2)	66 (79,5)		35 (53,8)	30 (46,2)	
	• diabetes melitus							
	Ya	25 (17,2)	14 (22,6)	11(13,3)	0,141	11(16,9%)	14 (17,5)	0,927
	tidak	120 (82,8)	48 (77,4)	72 (86,7)		54(83,1%)	66 (82,5)	
	• penyakit jantung							
	Ya	30 (20,7)	15 (24,2)	15 (18,1)	0,368	16(24,6%)	14 (17,5)	0,293
	tidak	115 (79,3)	47 (75,8)	68 (81,9)		49 (75,4%)	66 (82,5)	
	• penyakit ginjal							
	Ya	32 (22,1)	17 (27,4)	15 (18,1)	0,179	19(29,2%)	13 (16,3)	0,061
	tidak	113 (77,9)	45 (72,6)	68 (81,9)		46(70,8%)	67 (83,8)	
	• PPOK							
	Ya	2 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,2)	1,000*	1 (1,5)	1 (1,3)	1,000*
	tidak	143 (98,6)	61 (98,4)	82 (98,8)		64 (98,5)	79 (98,7)	
	• Gangguan imun							
	Ya	8 (5,5)	5 (8,1)	3 (3,6)	0,288*	6 (9,2)	2 (2,5)	0,140*
	Tidak	137 (94,5)	57 (91,9)	80 (96,4)		59 (90,8)	78 (97,5)	

Tabel 4.1. Karakteristik Demografik Pasien COVID-19 (Lanjutan)

No	Keterangan	Total, n=145	Gejala Klinis Pasien COVID-19		Nilai p	Luaran pasien COVID-19		Nilai p
			Berat-Kritis, n=62	Ringan-Sedang, n=83		*Non-survive, n=65*	*Survive, n=80*	
	• Kanker							
	Ya	24 (16,6)	5 (8,1)	19 (22,9)	**0,017**	9 (13,8)	15 (18,8)	0,429
	tidak	121 (83,4)	57 (91,9)	64 (77,1)		56 (86,2)	65 (81,2)	
	• Penyakit serebrovaskular							
	Ya	18 (12,4)	15 (24,2)	3 (3,6)	**< 0,001**	16 (24,6)	2 (3,5)	**< 0,001**
	Tidak	127 (87,6)	47 (75,8)	80 (96,4)		49 (75,4)	78 (97,5)	
	• Penyakit hati							
	Ya	4 (2,8)	2 (3,2)	2 (2,4)	1,000*	2 (3,1)	2 (2,5)	1,000*
	Tidak	141 (97,2)	60 (96,8)	81 (97,6)		63 (96,9)	78 (97,5)	
	• TBC							
	Ya	5 (3,4)	3 (4,8)	1 (2,4)	0,651*	3 (4,6)	2 (2,5)	0,657*
	tidak	140 (96,6)	59 (95,2)	81 (97,6)		62 (95,4)	78 (97,5)	
	• Kehamilan							
	Ya	17 (11,7)	6 (9,7)	11 (13,3)	0,508	5 (7,7)	12 (15,0)	0,174
	Tidak	128 (88,3)	56 (90,3)	72 (86,7)		60 (92,3)	68 (85,0)	
4.	Gejala Klinis							
	• Batuk							
	Ya	76 (52,4)	35 (56,5)	41 (49,4)	0,400	30 (46,2)	46 (57,5)	0,174
	Tidak	69 (47,6)	27 (43,5)	42 (50,6)		35 (53,8)	34 (42,5)	
	• Pilek							
	Ya	8 (5,5)	4 (6,5)	4 (4,8)	0,724*	2 (5,5)	6 (7,5)	0,297
	tidak	137 (94,5)	58 (93,5)	79 (95,2)		63 (96,6)	74 (92,5)	
	• Sakit tenggorokan							
	Ya	6 (4,1)	2 (3,2)	4 (4,8)	1,000*	2 (3,1)	4 (5,0)	0,691
	tidak	139 (95,9)	60 (96,8)	79 (95,2)		63 (96,9)	76 (95,0)	
	• Sesak							
	Ya	98 (67,6)	55 (88,7)	43 (51,8)	**< 0,001**	54 (83,1)	44 (55,0)	**< 0,001**
	Tidak	47 (32,4)	7 (11,3)	40 (48,2)		11 (16,9)	36 (45,0)	
	• Demam							
	Ya	60 (41,4)	30 (48,4)	30 (36,1)	0,139	26 (40,0)	34 (42,5)	0,761
	Tidak	85 (58,6)	32 (51,6)	53 (63,9)		39 (60,0)	46 (57,5)	

Tabel 4.1. Karakteristik Demografik Pasien COVID-19 (Lanjutan)

No	Keterangan	Total, n=145	Gejala Klinis Pasien COVID-19		Nilai p	Luaran pasien COVID-19		Nilai p
			Berat-Kritis, n=62	Ringan-Sedang, n=83		*Non-survive*, n=65	*Survive*, n=80	
	• Sakit kepala							
	Ya	19 (13,1)	14 (22,6)	5 (6.0)	**0,003**	11 (16,9)	8 (10,0)	0,219
	tidak	126 (86,9)	48 (77,4)	78 (94.0)		54(83,1)	72(90,0)	
	• Lesu							
	Ya	52 (35,9)	22 (35,5)	30 (36,1)	0,935	28(43,1)	24(30,0)	0,102
	tidak	93 (64,1)	40 (64,5)	53 (63,9)		37(56,9)	56(70,0)	
	• Nyeri otot							
	Ya	4 (2,8)	1 (1,6)	3 (3,6)	0,636*	2(3,1)	2(2,5)	0,833
	tidak	141 (97,2)	141 (2,8)	80 (96,4)		63(96,9)	78(97,5)	
	• Mual/muntah							
	Ya	29 (20,0)	13 (21)	16 (19,3)	0,801	17(26,2)	12(15,0)	0,095
	tidak	116 (80,0)	49 (79)	67 (80,7)		48(73,8)	68(85,0)	
	• Nyeri abdomen							
	Ya	25 (17,2)	4 (6,5)	21(25,3)	**0,003**	8(12,3)	17(21,3)	0,156
	tidak	120 (82,8)	59 (93,5)	62 (74,7)		57(87,7)	63(78,8)	
	• Diare							
	Ya	4 (2,8)	2 (3,2)	2 (2,4)	0,767	2(3,1)	2(2,5)	0,833
	tidak	141 (97,2)	60 (96,8)	81 (97,6)		63(96,9)	78(97,5)	
	• Hilang penciuman							
	Ya	6 (4,1)	4 (6,5)	2 (2,4)	0,227	3(4,6)	3(3,8)	1,000*
	tidak	139 (95,9)	58 (93,5)	81 (97,6)		62(95,4)	77(96,3)	
	• Mata merah							
	Ya	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Tidak	145 (100,0)	62 (100,0)	83 (100,0)		65 (100,0)	80 (100,0)	-
	• *Onset*, n=126	3,5 (1-32)	4 (1-23)	3 (1-32)	0,905	3 (1-23)	4,5 (1-32)	0,305
	≥ 7 hari	44 (34,9)	19 (32,8)	25 (36,8)	0,638	17 (27,4)	27 (42,2)	0,082
	< 7 hari	82 (65,1)	39 (67,2)	43(63,2)		45 (72,6)	37 (57,8)	

Data numerik disajikan dalam mean±SD atau median (minimal – maksimal); data kategorik disajikan dalam n (%); #uji Mann Whitney U; *uji Exact Fisher; p< 0,05

4.3. Gambaran pemeriksaan fisik subyek penelitian

Temuan pemeriksaan fisik pasien COVID-19 dalam penelitian ini ditampilkan pada tabel 4.2. Laju pernafasan dan saturasi oksigen memiliki perbedaan bermakna berdasarkan derajat keparahan (p<0,001; p=0,002) dan luaran pasien COVID-19 (p<0,001; p<0,001). Nilai laju pernafasan pada kelompok berat-kritis memiliki median 26 kali/menit, lebih tinggi dibandingkan ringan-sedang, yaitu 22 kali/menit. Temuan serupa juga dijumpai berdasarkan luaran, dimana pasien yang *survive* memiliki median laju pernafasan 22 kali/menit, sementara *non-survive* 24 kali/menit. Selain itu, persentase takipnea (laju pernafasan ≥24 kali/menit) mencapai 59,7% pada pasien dengan derajat-berat-kritis (vs. 18,1% pada kelompok ringan-sedang) dan 49,2% pada kelompok *non-survive* (vs. 25% pada kelompok *survive*). Sementara itu, median saturasi oksigen pada kelompok *non-survive* dan berat-kritis adalah 93% dan berbeda bermakna dengan kelompok *survive* dan ringan-sedang, yaitu 98%. Kadar saturasi oksigen abnormal (<95%) didapati pada 62,7% pada pasien dengan derajat-berat-kritis (vs. 31,9% pada kelompok ringan-sedang) dan 67,2% pada kelompok *non-survive* (vs. 27,1% pada kelompok *survive*). Variabel kesadaran pasien saat datang ke IGD juga memiliki hubungan bermakna dengan derajat keparahan maupun luaran pasien (p<0,001).

Denyut nadi dan tekanan darah sistolik menunjukkan adanya perbedaan signifikan berdasarkan keparahan dan luaran. Median denyut nadi pada kelompok berat-kritis serta *non-survive* adalah 98 kali/menit, lebih tinggi dibandingkan kelompok ringan-sedang dan *survive*, yaitu 89 kali/menit. Sementara itu, median tekanan darah sistolik pasien dengan keparahan berat-kritis 140 mmHg (vs. 124 mmHg pada ringan-sedang). Di sisi lain, pada kelompok yang *non-survive*, tekanan darah sistolik memiliki median 137,5 mmHg (vs. 128 mmHg pada kelompok *survive*). Denyut nadi tidak berhubungan dengan derajat keparahan maupun luaran pasien COVID-19 yang diteliti.

Tekanan darah diastolik berhubungan baik dengan derajat keparahan (p=0,016) maupun luaran (p=0,032) pasien COVID-19. Sementara itu, tekanan darah sistolik hanya memiliki hubungan bermakna dengan derajat keparahan

(p<0,001). Proporsi pasien yang memiliki tekanan darah sistolik ≥140 mmHg pada kelompok berat-kritis adalah 54,1%, lebih tinggi dibandingkan kelompok ringan-sedang (36,8%). Sementara itu, nilai tekanan diastolik ≥80 mmHg ditemukan pada 88% pasien dengan keparahan ringan-sedang (vs. 72,1% pada berat-kritis) serta 87,5% pasien *survive* (vs. 73,4% pada kelompok *non-survive*).

Temperatur dan IMT menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan derajat keparahan COVID-19. Kelompok ringan-sedang memiliki temperatur 36,7^{o}C, sementara kelompok berat-kritis temperatur tubuhnya memiliki median 36,8^{o}C. Median IMT pasien COVID-19 derajat berat-kritis adalah 24,2 kg/m^2, sementara pada kelompok ringan-sedang IMT-nya adalah 22,7 kg/m^2 (p=0,042).

Tabel 4.2. Hasil Pemeriksaan Fisik Pasien COVID-19

No	Parameter	Total, n=145	Gejala Klinis Pasien COVID-19		Nilai p	Luaran pasien COVID-19		Nilai p
			Berat-Kritis, n=62	Ringan-Sedang, n=83		*Non-survive*, n=65	*Survive*, n=80	
1	• Laju pernafasan (kali/menit)	24 (16 – 45)	26 (19 – 45)	22 (16 – 28)	**<0,001**	24 (16 – 45)	22 (19 – 30)	**<0,001**
	>24	52 (35,9)	37 (59,7)	15 (18,1)	**<0,001**	32 (49,2)	20 (25,0)	**0,002**
	≤24	93 (64,1)	25 (40,3)	68 (81,9)		33 (50,8)	60 (75,0)	
2	• Denyut nadi (kali/menit)	92 (51 – 178)	98 (51 – 178)	89 (60 – 138)	**0,039**	98 (59 – 178)	89 (51 – 137)	**0,001**
	>110	29 (20)	15 (24,2)	14 (16,9)	0,275	17 (26,2)	12 (15,0)	0,095
	≤110	116 (80)	47 (75,8)	69 (83,1)		48 (73,8)	68 (85,0)	
3	• Temperatur (°C)	36,7 (36 – 40)	36,8 (36,0 – 38,9)	36,7 (36.0 – 40.0)	**0,015**	36,8 (36,0 – 38,9)	36,7 (36,0 – 40,0)	0,960
	>37,3	25 (17,2)	13 (21,0)	12 (14,5)	0,305	10 (16,9)	15 (18,8)	0,594
	≤37,3	120 (82,8)	49(79,0)	71 (85,5)		55 (83,1)	65 (81,2)	
4	• Tekanan sistolik (mmHg), n=144	130 (88 – 217)	140 (90 – 210)	124 (88 – 217)	**<0.001**	137,5 (88 – 210)	128 (90 – 217)	**0,010**
	≥140	53 (36,8)	33 (54,1)	20 (24,1)	**<0.001**	31 (48,4)	22 (27,5)	**0,015**
	<140	91 (63,2)	28 (45,9)	63 (75,9)		33 (51,6)	58 (72,5)	
5	• Tekanan diastolik (mmHg), n=144	80 (50 – 128)	88 (57 – 128)	80 (50 – 114)	0,069	81(53 – 128)	80 (50 – 120)	0,411
	≥80	117 (81,3)	44 (72,1)	73 (88)	**0,016**	47 (73,4)	70 (87,5)	**0,032**
	<80	27 (18,7)	17 (27,9)	10 (12)		17 (26,6)	10 (12,5)	
6	• Kesadaran							
	Tidak	33 (22,8)	31 (50.0)	81 (97,6)	**<0,001**	29 (44,6)	4 (5,0)	**<0,001**
	Ya	112 (77,2)	31 (50.0)	2 (2,4)		36 (55,4)	76 (95,0)	
7	• IMT , n=109	23.3±3.7	24.2±3.3	22.7±3.8	**0.042**	23.3±3.4	23.4±3.9	0,901
	≥23	60 (55)	27 (61,4)	32 (49,2)	0.212	23 (51,5)	37 (57,8)	0,559
	<23	49 (45)	17 (38,6)	33 (50,8)		22 (48,9)	27 (42,2)	
8	• Saturasi Oksigen (%), n=131	97 (40 – 100)	93 (40 – 100)	98 78 – 100)	**0,002**	93 (40 – 100)	98 (78 – 100)	**<0,001**
	< 95	60 (45,8)	37 (62,7)	23 (31,9)	**<0,001**	41 (67,2)	19 (27,1)	**<0,001**
	≥ 95	71 (54,2)	22 (37,3)	49 (68,1)		20 (32,8)	51 (72,9)	

Data numerik disajikan dalam mean±SD atau median (minimal – maksimal) dan diuji dengan Uji T independen atau Mann U whitney; data kategorik disajikan dalam n (%) dan diuji dengan Chi square; Indeks massa tubuh (IMT).

4.4 Gambaran pemeriksaan laboratorium subyek penelitian

Parameter hematologi berupa hemoglobin dan trombosit (tabel 4.3.) tidak menunjukkan perbedaan dan hubungan bermakna terkait derajat keparahan dan luaran pasien COVID-19. Sementara itu, NLR memiliki perbedaan dan hubungan bermakna terhadap derajat keparahan dan luaran pasien COVID. Pasien dengan keparahan berat-kritis memiliki nilai median NLR 10,88, sementara kelompok ringan-sedang memiliki nilai 6,44 (p=0,001). Berdasarkan luaran pasien, kelompok *non-survive* memiliki nilai median NLR 10,88 dan kelompok *survive* memiliki nilai 6,23 (p<0,001). Hubungan NLR bersifat signifikan dengan keparahan penyakit (p=0,003), dengan proporsi peningkatan NLR ≥ 8,35 pada kelompok berat-kritis mencapai 62,3% dan pada kelompok ringan-sedang sebesar 38,5%. Terkait luaran pasien, NLR juga memiliki hubungan bermakna (p=0,005), dimana peningkatan NLR didapati pada 62,5% *non-survive* dan 37,3% *survive*. Pemeriksaan leukosit dan *absolute lymphocyte count* (ALC) memiliki perbedaan bermakna terkait derajat keparahan (p=0,008; p=0,029) dan luaran pasien (p=0,008; p=0,011). Leukosit memiliki nilai lebih tinggi pada pasien dengan keparahan berat-kritis dan *non-survive*, sementara ALC lebih tinggi pada pasien dengan keparahan ringan-sedang dan *survive*. Hubungan bermakna hanya dijumpai pada leukosit dengan derajat keparahan pasien (p=0,015), dengan proporsi leukositosis pada 61,3% pasien yang termasuk kelompok berat-kritis dan 41% pasien kelompok ringan-sedang.

Pada pemeriksaan hemostasis hanya *prothrombin time* (PT) dan fibrinogen yang menunjukkan perbedaan bermakna terkait derajat keparahan (p= 0,038; p=0,003) dan luaran (p=0,034; p=0,009) pasien COVID-19. Kelompok dengan keparahan berat-kritis memiliki median PT 15,5 detik, sementara itu kelompok ringan-kritis memiliki nilai 14,7 detik. Temuan serupa ditemukan pada kelompok *non-survive* (15,5 detik) dan *survive* (14,7 detik). Pemeriksaan fibrinogen pada kelompok berat-kritis adalah 552,5 mg/dL, lebih tinggi dibandingkan kelompok ringan-sedang, yaitu 472 mg/dL. Nilai fibrinogen pada kelompok *non-survive* adalah sebesar 560,5 mg/dL yang juga lebih tinggi dibandingkan kelompok *survive*, yaitu 479,1 mg/dL. Sementara, parameter APTT dan D-dimer tidak

menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok keparahan, Seluruh parameter hemostasis (dalam kategorik) tidak memiliki hubungan dengan derajat keparahan dan luaran pasien COVID-19.

Pemeriksaan serologi dan kimia klinik menunjukkan bahwa ureum, CRP dan prokalsitonin memiliki perbedaan dan hubungan bermakna berdasarkan derajat keparahan dan luaran pasien COVID-19. Nilai ureum, CRP, dan prokalsitonin semuanya lebih tinggi pada kelompok berat-kritis dibandingkan ringan-sedang ($p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,011$) maupun kelompok *non-survive* dibandingkan kelompok *survive* ($p=0,002$; $p<0,001$; $p=0,001$). Hubungan ureum, CRP, dan prokalsitonin juga bersifat signifikan dengan keparahan ($p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,004$) maupun luaran pasien ($p=0,007$; $p=0,002$; $p=0,001$). Selain itu, pemeriksaan albumin hanya menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan kelompok luaran pasien, dimana kelompok *non-survive* memiliki nilai 2,8 g/dL, lebih rendah dibandingkan kelompok *survive*, yaitu 3,1 g/dL ($p=0,007$). Sementara itu, ferritin juga turut menunjukkan perbedaan bermakna terkait luaran ($p=0,008$) dan keparahan ($p=0,014$) pasien COVID-19. Hubungan bermakna antara ferritin dan luaran pasien juga ditemukan pada penelitian ini ($p=0,027$).

Pemeriksaan enzim hati (AST dan ALT) menunjukkan pola berlawanan, yaitu berbeda bermakna berdasarkan derajat keparahan pada ALT dan luaran pada AST. Nilai ALT adalah sebesar 32 U/L pada kelompok berat-kritis dan 25 U/L pada kelompok ringan-sedang ($p=0,021$). Pemeriksaan AST lebih tinggi pada pasien *non-survive* (47 U/L) dibandingkan kelompok *survive* (28 U/L) ($p=0,007$). Sementara itu, perbedaan nilai median ALT berdasarkan luaran pasien tidak signifikan ($p=0,078$). Pada kelompok AST, perbedaan berdasarkan keparahan bersifat tidak bermakna ($p=0,097$). Kedua pemeriksaan ini tidak berhubungan dengan derajat keparahan maupun luaran pasien COVID-19.

Pemeriksaan NETs tidak menunjukkan perbedaan dan hubungan bermakna antara berdasarkan keparahan ($p=0,150$; $p=0,193$) dan luaran ($p=0,143$; $p=0,345$) pasien COVID-19. Kreatinin juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan keparahan maupun luaran ($p=0,066$; $p=0,357$) serta hubungan berdasarkan keparahan dan luaran ($p=0,098$; $p=0,414$) pasien COVID-19.

Tabel 4.3. Gambaran Pemeriksaan Laboratorium Pasien COVID-19

No	Keterangan	Total, n=145	Gejala Klinis Pasien COVID-19		Nilai p	Luaran pasien COVID-19		Nilai p
			Berat-Kritis, n=62	Ringan-Sedang, n=83		*Non-survive*, n=65	*Survive*, n=80	
1.	Hematologi							
	Hemoglobin (g/dL)	11,1±2,7	11,5±2,3	10.8±2,9	0,123	11.3 (5,4 – 16,8)	11,0 (3,4 – 18,7)	0,682
	< 11,05	71 (49,0)	27 (43,5)	44 (53,0)	0,259	40 (50,0)	31 (41,7)	0,782
	≥ 11,05	74 (51,0)	35 (56,5)	39 (47,0)		40 (50,0)	34 (52,3)	
	WBC (x10^3 sel/uL)	10,9 (1,2 – 407,2)	13,33 (5,35 – 51,08)	9,61 (1,18 – 407,2)	**0,008**	13,07 (4,00 – 56,27)	9,66 (1,18 – 407,20)	**0,008**
	≥ 11,04	72 (49,7)	38 (61,3)	34 (41,0)	**0,015**	37 (56,9)	35 (43,8)	0,115
	< 11,04	73 (50,3)	24 (38,7)	49 (59,0)		28 (43,1)	45 (56,3)	
	Trombosit (x10^3 sel/uL)	265 (21 – 921)	267,5 (30 – 565)	264 (21 – 921)	0,783	280,1±144,04	263 (46 – 921)	0,747
	< 265,5	73 (50,3)	30 (48,4)	43 (51,8)	0,684	31 (47,7)	42(52,5)	0,565
	≥ 265,5	72 (49,7)	32 (51,6)	40 (48,2)		34 (52,3)	38(47,5)	
	NLR, n=139	8,2 (0,6 – 98,0)	10,88 (1,41 – 98)	6,44 (0,62 – 9500)	**0,001**	10,88 (1,41 – 98,00)	6,23 (0,62 – 31,67)	**<0,001**
	≥ 8,35	68 (48,9)	38 (62,3)	30 (38,5)	**0,005**	40 (62,5)	28 (37,3)	**0,003**
	< 8,35	71 (51,1)	23 (37,7)	48 (61,5)		24 (37,5)	47 (62,7)	
	ALC, n=139	1.12 (0,06 – 24,43)	0,94 (0,06 – 5,58)	1,25 (0,09 – 24,43)	**0,029**	0,94 (0,06 – 5,58)	1,19 (0,09 – 24,43)	**0.011**
	<1,105	67 (48.2)	35 (57,4)	32 (41,0)	0,056	35 (54,7)	32 (42,7)	0.157
	≥1,105	72 (51.8)	26 (42,6)	46 (59,0)		29 (45,3)	43 (57,3)	
2.	Pemeriksaan hemostasis							
	PT (detik), n=130	15,3 (11,9 – 28,4)	15,5 (11,9 – 28,4)	14,7 (11,9 – 25,6)	**0,038**	15,5 (11,9 – 28,4)	14,7 (11,9 – 25,6)	**0,034**
	≥ 15,15	66 (50,8)	35 (57,4)	31 (44,9)	0,157	35 (56,5)	31 (45,6)	0,216
	< 15,15	64 (49,2)	26 (42,6)	38 (55,1)		27 (43,5)	37 (54,4)	
	APTT (detik), n=131	30,9 (20,0 – 77,1)	30,9 (20,6 – 77,1)	30,85 (20,0 – 52,3)	0,270	31,2 (20,6 – 77,1)	30,5 (20,0 – 52,3)	0,239
	≥ 30,85	65 (49,6)	31 (50,8)	34 (48,6)	0,797	33 (53,2)	32 (46,4)	0,434
	< 30,85	66 (50,4)	30 (49,2)	36 (51,4)		29 (46,8)	37 (53,6)	

Tabel 4.3. Gambaran Pemeriksaan Laboratorium (Lanjutan)

No	Keterangan	Total, n=145	Gejala Klinis Pasien COVID-19		Nilai p	Luaran pasien COVID-19		Nilai p
			Berat-Kritis, n=62	Ringan-Sedang, n=83		*Non-survive*, n=65	*Survive*, n=80	
	Fibrinogen (mg/dL), n=125	518.8±188.5	552,5 (156 – 1058)	472 (111 – 1166)	**0,003**	560,5±176,5	479.1±192.3	**0,009**
	≥ 517	64 (51,2)	35 (58,3)	27 (41,5)	0,061	35 (57,4)	27 (42,2)	0,090
	< 517	61 (48,8)	25 (41,7)	38 (58,5)		26 (42,6)	37 (57,8)	
	D-dimer (µg/mL), n=125	2,5 (0,33 – 20,0)	2,72 (0,33 – 20,0)	2,23 (0,36 – 20,0)	0,313	2,9 (0,33 – 20,0)	2,2 (0,36 – 20,0)	0,071
	≥ 2.37	64 (51,2)	33 (55,0)	31 (47,7)	0,414	35 (57,4)	29 (45,3)	0,177
	< 2.37	61 (48,8)	27 (45,0)	34 (52,3)		26 (42,6)	35 (54,7)	
3.	Pemeriksaan kimia klinik dan Serologi							
	Ureum (mg/dL), n=138	34 (6,0 – 375)	51 (9 – 242)	28.0 (6 – 375)	**<0,001**	45,0 (9 – 242)	28,0 (6 – 375)	**0,002**
	≥ 35	67 (48,6)	40 (65,6)	27 (35,1)	**<0,001**	39 (60,9)	28 (37,8)	**0,007**
	< 35	71 (51,4)	21 (34,4)	50 (61,9)		25 (39,1)	46 (62,2)	
	Kreatinin (mg/dL,)n=138	0,9 (0,37 – 269)	1,01 (0,37 – 296)	0,82 (0,45 – 17,11)	0,066	0,93 (0,37 – 296,0)	0,85 (0,40 – 17,11)	0,357
	≥ 0.915	66 (47,8)	34 (55,7)	32 (41,6)	0,098	33 (51,6)	33 (44,6)	0,414
	< 0.915	72 (52,2)	27 (44,3)	45 (58,4)		31 (48,4)	41 (55,4)	
	ALT (U/L), n=112	29 (5 – 4323)	32 (5 – 4323)	25 (5 – 598)	**0,021**	32 (5 – 4323)	27 (5 – 221)	0,078
	≥28	57 (50,9)	31 (58,5)	26 (44,1)	0,127	28 (52,8)	29 (49,2)	0,697
	<28	55 (49,1)	22 (41,5)	33 (55,9)		25 (47,2)	30 (50,8)	
	AST (U/L), n=112	35 (8,0 – 11077)	39 (8 – 11077)	30 (8 – 464)	0,097	47 (8 – 11077)	28 (8 – 464)	**0,007**
	≥ 35.5	54 (48,2)	29 (54,7)	25 (42,4)	0,192	30 (56,6)	24 (40,7)	0,092
	< 35.5	58 (51,8)	24 (45,3)	34 (57,6)		23 (43,4)	35 (59,3)	
	albumin (g/dL), n=112	2,9±0,6	2,86±0,59	3,02±0,69	0,174	2,8±0,57	3,1±0,69	**0,047**
	< 2.95	58(51,3)	32 (56,1)	26 (46,4)	0,302	32 (59,3)	26 (44,1)	0,107
	≥ 2.95	55 (48,7)	25 (43,9)	30 (53,6)		22 (40,7)	33 (55,9)	

Tabel 4.3. Gambaran Pemeriksaan Laboratorium (Lanjutan)

No	Keterangan	Total, n=145	Gejala Klinis Pasien COVID-19		Nilai p	Luaran pasien COVID-19		Nilai p
			Berat-Kritis, n=62	Ringan-Sedang, n=83		*Non-survive*, n=65	*Survive*, n=80	
	Ferritin (ng/mL), n=81	904,0 (9,4 – 40491,3)	1047,4(62,0 – 40491,3))	520,4(9,4 – 4423,5)	**0,014**	1160,9 (62,0 – 40491,3)	5858,1 (9,4 – 4423,5)	**0,008**
	≥ 786.45	45 (55,6)	30 (62,5)	15 (45,5)	0,129	31 (66.0)	14 (41,2)	**0,027**
	< 786.45	36 (44,4)	18 (37,5)	18 (37,5)		16 (34.0)	20 (58,8)	
	Prokalsitonin(ng/mL),n=66	0,8 (0,02 – 358,5)	1,485(0,04 – 358,5)	0,155 (0,02 – 57,54)	**0,011**	1,6 (0,06 – 358,50	0.13(0.02-57.54)	**0,001**
	≥ 0.375	40(60,6)	32 (72,7)	8 (36,4)	**0,004**	33 (75,0)	7 (31,8)	**0,001**
	< 0.375	26(39,4)	12 (27,3)	14 (63,6)		11 (25,0)	15 (68,2)	
.	CRP (mg/L), n=118	63,8 (0,2 – 600,0)	84,0 (1,6 – 600,0)	29,2 (0,2 – 330,0)	**0,001**	81,0 (1,6 – 600,0)	30,6 (0,2 – 330,0)	**<0,001**
	≥ 65.1	56 (47,5)	33 (62,3)	23 (35,4)	**0,004**	34 (63,0)	22 (34,4)	**0,002**
	< 65.1	62 (52,5)	20 (37,7)	42 (64,6)		20 (37,0)	42 (65,6)	
4.	NETs (ng/mL)	7, 9 (1,8 – 57,2)	8,21(2,30 – 57,19)	5,84 (1,84 – 41,33)	0,150	8,16 (2,30 – 57,19)	5,94 (1,84 – 35,88)	0,193
	≥ 7.025	74 (51)	36 (58,1)	38 (45,8)	0,143	36 (55,4)	38 (47,5)	0,345
	< 7,025	71 (49)	26 (41,9)	45 (54,2)		29 (44,6)	42 (52,5)	

Data numerik disajikan dalam mean±SD atau median (minimal – maksimal) dan diuji dengan Uji T independen atau Mann U whitney; data kategorik disajikan dalam n (%) dan diuji dengan Chi square atau exact fisher. Titik potong untuk data bivariat ditentukan dengan ROC; $p < 0,05$

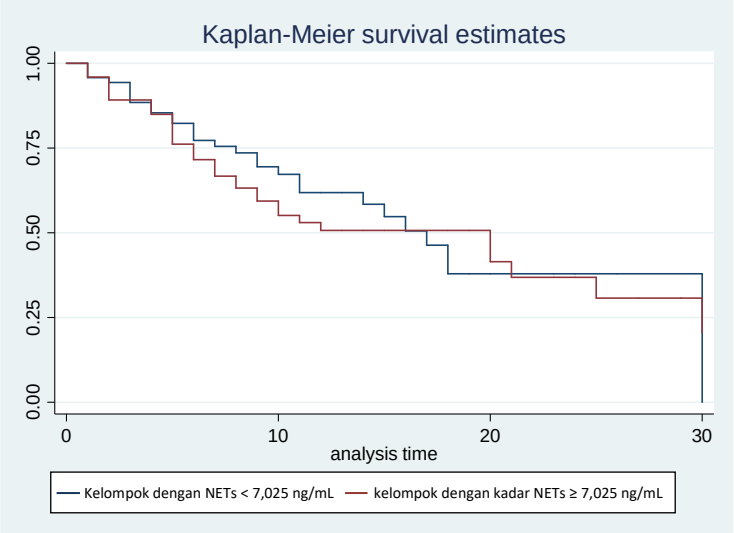
4.5. Kadar NETs berrdasarkan derajat keparahan dan luaran pasien COVID-19

Didapatkan median kadar NETs sebesar 7,9 ng/mL dengan rentang 1.8 – 57,2 ng/mL. Berdasarkan derajat keparahan COVID-19, didapatkan perbedaan kadar NETs antara kelompok ringan-sedang dan berat-kritis namun tidak bermakna secara statistik. Hal serupa ditemukan pada mortalitas COVID-19, kadar NETs berbeda antara kelompok *survive* (bertahan hidup) dan *non-survive* (meninggal) namun juga tidak bermakna secara statistik.

Dilakukan perhitungan titik potong kadar NETs dengan analisis kurva ROC dan didapatkan *cutoff* sebesar ≥ 7.025 ng/mL dengan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 55,4% dan 52,5%. Dengan menggunakan titik potong 7,025 ng/mL didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna yang signifikan pada kelompok COVID-19 berdasarkan derajat keparahan (ringan-sedang dan berat-kritis) dan luaran (*survive* dan *non-survive*).

4.6. Kadar NETs sebagai prognostik *survival* 1 bulan pada pasien COVID-19

Pada analisis *Survival* (Gambar 4.3) didapatkan HR pasien COVID-19 berdasarkan kadar NETs (*cutoff* ≥ 7,025 ng/mL) adalah 1,13 (IK 0.69 – 1,85) yang berarti setiap saat, kelompok dengan kadar NETs ≥ 7,025 ng/mL 1,13 kali kemungkinannya untuk meninggal dibandingkan dengan kelompok dengan kadar NETs < 7,025 ng/mL. Namun setelah diuji dengan Mantel-Haenszel log-rank didapatkan perbedaan tersebut tidak berbeda bermakna (p=0.914). Kurva *survival* dapat dilihat pada gambar 4.3.



Gambar 4.3. Kurva survival COVID-19 berdasarkan kadar NETs

4.7. Peran Faktor Risiko Demografik, Klinis dan Laboratorium terhadap *survival rate* pasien COVID-19

Untuk mengetahui peran faktor risiko demografik (usia, jenis kelamin), klinis (gejala klinis dan komorbid), pemeriksaan fisik (tanda vital, saturasi oksigen dan IMT) dan pemeriksaan laboratorium (hematologi, hemostasis, kimia klinik dan serologi) terhadap *survival rate* pasien COVID-19 dilakukan analisis bivariat dengan *Cox Regression.* Hasil analisis bivariat (tabel 4.4) didapatkan tidak ada perbedaan bermakna pada faktor risiko demografik (usia dan jenis kelamin) terhadap *survival rate* pasien COVID-19. Pada variabel klinis, didapatkan gejala klinis batuk dan sesak; komorbid gangguan imun, dan CVD; serta *onset* berpengaruh secara bemakna pada *survival rate* pasien COVID-19. Untuk gejala mata merah tidak dilakukan analisis karena tidak ditemukan pasien COVID-19 dengan gejala tersebut. Pada pemeriksaan fisik hanya kesadaran, tekanan diastolik dan saturasi oksigen mempengaruhi *survival rate* pasien COVID-19 secara bermakna. Pemeriksaan laboratorium berupa leukosit, NLR, ureum, CRP, Ferritin, and Prokalsitonin berpengaruh bermakna terhadap kematian pasien COVID-19. Tabel *Hazard ratio* (HR) beserta 95% *Confidence Interval* (95%CI) dapat dilihat rinci pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.4. *Hazard ratio* (HR) beserta 95% *Confidence Interval* (95%CI) dari variabel penelitian

No	Keterangan	HR	95%CI	Nilai p
1	Jenis kelamin			
	• Laki-laki	1,216	0,742 – 1,994	0,437
	• perempuan			
2	Usia			
	• ≥65 tahun	1,107	0,655 – 1,869	0,704
	• <65 tahun			
3	Batuk			
	• Ya	0,585	0,353 – 0,970	0,038**
	• Tidak			
4	Pilek			
	• ya	0,515	0,126 – 2,117	0,358
	• tidak			
5	Sakit tenggorokan			
	• ya	0,814	0,199 – 3,337	0,775
	• tidak			
6	Sesak			
	• ya	2,284	1,194 – 4,370	0,013**
	• tidak			
7	Demam			
	• ya	0,846	0,513 – 1,396	0,514
	• tidak			
8	Sakit kepala			
	• ya	1,320	0,689 – 2,529	0,403
	• tidak			
9	Lesu lemas			
	• ya	1,407	0,859 – 2,306	0,175*
	• tidak			
10	Nyeri otot			
	• ya	1,104	0,268 – 4,543	0,891
	• tidak			
11	Mual muntah			
	• ya	1,412	0,810 – 2,458	0,223*
	• tidak			
12	Nyeri abdomen			
	• ya	0,663	0,316 – 1,392	0,278
	• tidak			
13	Diare			
	• ya	1,325	0,322 – 5,457	0,697
	• tidak			
14	Hilang penciuman			
	• ya	0,992	0,310 – 3,169	0,989
	• tidak			
Komorbid				
15	Hipertensi			
	• ya	1,377	0,840 – 2,257	0,204*
	• tidak			
16	DM			
	• ya	0,823	0,427 – 1,583	0,558
	• tidak			

Tabel 4.4. *Hazard ratio* (HR) beserta 95% *Confidence Interval* (95%CI) dari variabel penelitian (lanjutan)

No	Keterangan	HR	95%CI	Nilai p
17	Penyakit Jantung			
	• ya	1,074	0,607 – 1,898	0,807
	• tidak			
18	PPOK			
	• ya	1,098	0,151 – 7,966	0,926
	• tidak			
19	Penyakit ginjal			
	• ya	1,424	0,830 – 2,442	0,199*
	• tidak			
20	kanker			
	• ya	0,597	0,293 – 1,216	0,155*
	• tidak			
21	Gangguan imun			
	• ya	2,784	1,189 – 6,518	0,018**
	• tidak			
22	CVD			
	• ya	3,193	1,800 – 5,666	<0,001**
	• tidak			
23	Penyakit hati			
	• ya	1,266	0,308 – 5,202	0,743
	• tidak			
24	TBC			
	• ya	1,384	0,433 – 4,422	0,584
	• tidak			
25	Kehamilan			
	• ya	1,145	0,456 – 2,875	0,773
	• tidak			
26	*Onset*			
	• ≥ 7 hari	0,459	0,262 – 0,805	0,007**
	• < 7 hari			
	Pemeriksaan fisik			
1	Kesadaran			
	• tidak	5,202	3,089 – 8,761	<0,001**
	• ya			
2	Laju pernafasan			
	• >24	1,622	0,996 – 2,641	0,052*
	• ≤24			
3	Denyut nadi			
	• >110	1,362	0,782 – 2,371	0,275
	• ≤110			
4	Temperature			
	• >37,3	0,754	0,383 – 1,484	0,413
	• ≤37,3			
5	Tekanan sistolik , n=144			
	• ≥140	1,245	0,759 – 2,040	0,386
	• <140			
6	Tekanan diastolik , n=144			
	• ≥80	0,553	0,317 – 0,967	0,038**
	• <80			

Tabel 4.4. *Hazard ratio* (HR) beserta 95% *Confidence Interval* (95%CI) dari variabel penelitian (lanjutan)

No	Keterangan	HR	95%CI	Nilai p
7	IMT , n=109			
	• ≥23	1,015	0,561 – 1,836	0,961
	• <23			
8	Saturasi oksigen			
	• *< 95*	2,247	1,312 – 3,845	0,003**
	• *≥ 95*			
Pemeriksaan laboratorium				
A	Hematologi			
1	Hemoglobin (g/dL)			
	• < 11,05	0,795	0,486 – 1,300	0,361
	• *≥ 11,05*			
2	WBC (x10^3sel/uL)			
	• ≥ 11,04	1,817	1,104 – 2,990	0,019**
	• < 11,04			
3	Trombosit (x10^3sel/uL)			
	• < 265,5	1,037	0,631 – 1,704	0,887
	• ≥ 265.5			
4	NLR, n=139			
	• ≥ 8,35	1,762	1,061 – 2,925	0,029**
	• < 8,35			
5	ALC n=139			
	• <1,105	1,091	0,666 – 1,790	0,729
	• ≥1,105			
B	Pemeriksaan hemostasis			
6	PT (detik), n=130			
	• ≥ 15,5	1,188	0,717 – 1,967	0,504
	• < 15,5			
7	APTT (detik), n=131			
	• ≥ 30,85	1,214	0,736 – 2,002	0,447
	• < 30,85			
8	Fibrinogen (mg/dL), n =125			
	• ≥ 517	1,362	0,819 – 2,265	0,233*
	• < 517			
9	D-dimer (ug/mL), n=125			
	• ≥ 2,37	1,031	0,618 – 1,722	0,906
	• < 2,37			
C	Pemeriksaan kimia klinik dan serologi			
10	Kadar NETs (ng/mL)			
	• ≥7,025	1,131	0,692- 1,851	0,622
	• <7,025			
11	Ureum (mg/dL), n=138			
	• ≥35	2,026	1,219 – 3,367	0,006**
	• <35			
12	Kreatinin (mg/dL), n=138			
	• ≥ 0,915	1,535	0,929 – 2,535	0,094*
	• < 0,915			
13	ALT (U/L), n=112			
	• ≥ 28	0,982	0,571 – 1,688	0,949
	• <28			

Tabel 4.4. *Hazard ratio* (HR) beserta 95% *Confidence Interval* (95%CI) dari variabel penelitian (lanjutan)

No	Keterangan	HR	95%CI	Nilai p
14	AST (U/L), n=112			
	• ≥ 35,5	1,279	0,742 – 2,206	0,376
	• <35,5			
15	CRP (mg/L), n=118			
	• ≥ 65,1	1,800	1,032 – 3,139	0,038**
	• <65,1			
16	albumin (mg/dL), n=112			
	• *< 2,95*	1,147	0,662 – 1,986	0,626
	• *≥ 2,95*			
17	Ferritin (ng/mL), n=81			
	• *≥ 786,45*	1,879	1,025 – 3,441	0,041**
	• *< 786,45*			
18	Prokalsitonin (ng/mL), n=66			
	• *≥ 0,375*	2,454	1,236 – 4,872	0,010**
	• *< 0,375*			

Titik potong untuk data bivariat ditentukan dengan ROC
*p < 0,25
**p < 0,05

4.8. Skor prognostik untuk pasien COVID-19 berdasarkan identifikasi faktor risiko

Variabel sebelumnya yang sudah diuji bivariat dilanjutkan dengan uji multivariat untuk pembuatan model dan pengembangan skor prognostik pada pasien COVID-19. Hanya variabel prognostik yang pada analisis bivariat dengan nilai p < 0,25 dan atau secara substansi berdampak klinis diikutsertakan pada analisis multivariat. Tidak ditemukan variabel demografik yang mempunyai nilai p <0.25. Pada data klinis didapatkan gejala klinis batuk, sesak, lesu lemas dan mual muntah serta *onset* yang memenuhi syarat untuk diuji multivariat. Sementara itu pada data komorbid didapatkan hipertensi, penyakit ginjal, kanker, gangguan imun, dan CVD yang ikut untuk uji multivariat. Pada pemeriksaan fisik, variabel kesadaran, laju pernafasan, tekanan darah diastolik dan saturasi oksigen ikut dalam uji multivariat. Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan hematologi, hemostasis dan serologi. Untuk pemeriksaan hematologi, hitung leukosit (WBC) dan NLR yang memenuhi syarat untuk uji multivariat. Untuk parameter hemostasis, hanya fibrinogen yang memenuhi syarat untuk diuji multivariat. Sementara kadar NETs tidak memenuhi syarat karena didapatkan p

sebesar 0,662 (p > 0,25). Pemeriksaan serologi lainnya yang memenuhi syarat untuk diuji multivariat adalah kadar ureum, kreatinin, CRP, ferritin dan prokalsitonin.

Berdasarkan data variabel diatas, maka dibuat model prognostik dengan pertimbangan kemudahan untuk dikerjakan dalam praktik sehari-hari. Informasi pertama yang diperoleh oleh seorang dokter adalah informasi demografi dan klinis yang dapat diperoleh dari anamnesis. Selanjutnya, informasi ditambah dengan pemeriksaan fisik sederhana dan bila diperlukan akan dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium. Kelengkapan informasi mempunyai korelasi dengan kemampulaksanaan (terutama terkait biaya dan fasilitas kesehatan yang tersedia). Semakin lengkap informasi, maka akan semakin mahal biaya yang dikeluarkan. Dengan pertimbangan tersebut, maka beberapa model prognostik yang disesuaikan dengan kelengkapan informasi dan biaya.

Pertama, model yang dibuat yang paling lengkap, yaitu model yang terdiri informasi demografis, klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang berupa laboratorium (model 1). Selanjutnya kita membuat model yang lebih sederhana, yaitu model yang terdiri dari informasi demografis, klinis dan pemeriksaan fisik (model 2). Model terakhir merupakan model yang paling sederhana, yang terdiri dari informasi demografis dan klinis (model 3).

4.8.1. Skor prognosis berdasarkan data demografik, klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium

Untuk model prognosis berdasarkan data demografik, klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium disebut sebagai model 1. Model 1 melibatkan variabel klinis berupa batuk, sesak, lesu lemas, mual muntah, *onset*, komorbid hipertensi, komorbid penyakit ginjal, komorbid kanker, komorbid gangguan imun dan CVD; variabel pemeriksaan fisik berupa kesadaran, laju pernafasan, tekanan darah diastolik dan saturasi oksigen; dan variabel laboratorium meliputi hitung leukosit, nilai NLR, kadar fibrinogen, ureum, kreatinin, CRP, ferritin dan prokalsitonin (tabel 4.5). Hasil uji multivariat model 1 didapatkan batuk,

Gangguan imun, dan kadar prokalsitonin merupakan variabel prognostik terkait mortalitas pasien COVID-19 (tabel 4.6).

Tabel 4.5. Hasil uji multivariat tahap awal model 1

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	P>z	*95% Confidence Interval*	
Batuk	0,536	0,344	-0,97	0,330	0,152	1,883
Sesak	0,330	0,291	-1,26	0,208	0,059	1,858
Lesu lemas	1,954	1,319	0,99	0,321	0,520	7,338
Mual muntah	0,515	0,402	-0,85	0,396	0,111	2,380
Hipertensi	0,585	0,306	-1,02	0,306	0,210	1,632
Penyakit ginjal	1,277	0,660	0,47	0,636	0,464	3,518
Kanker	0,457	0,457	-0,78	0,434	0,064	3,253
Gangguan imun	1,512	17,035	2,41	0,016	1,663	137,536
CVD	0,832	0,700	-0,22	0,827	0,160	4,327
Kesadaran	1,969	1,453	0,92	0,358	0,464	8,360
Laju pernafasan	1,060	0,593	0,10	0,917	0,354	3,173
Tekanan diastolik	0,783	0,465	-0,23	0,820	0,318	2,477
Saturasi oksigen	0,746	0,466	-0,47	0,639	0,219	2,541
Onset	0,533	0,312	-1,07	0,283	0,169	1,681
WBC	1,186	0,600	0,34	0,736	0,440	3,195
NLR	0,540	0,301	-1,10	0,270	0,181	1,613
Fibrinogen	2,540	1,414	1,43	0,154	0,725	7,639
Ureum	1,027	0,630	0,04	0,965	0,309	3,416
Kreatinin	0,574	0,375	-0,85	0,395	0,159	2,066
CRP	0,214	0,168	-1,96	0,050	0,046	1,000
Ferritin	2,599	1,520	1,63	0,102	0,826	8,175
Prokalsitonin	14,670	13,080	3,01	0,003	2,555	84,212

Tabel 4.6 Hasil uji multivariat tahap akhir model 1

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	P>z	*95% Confidence Interval*	
Batuk	0,407	0,134	-2,73	0.006	0,214	0,776
Gangguan imun	4,186	2,667	2.24	0,025	1,195	14,659
Prokalsitonin	2,431	0,873	2,47	0,013	1,202	4,914

4.8.2. Skor prognosis berdasarkan data demografik, klinis dan pemeriksaan fisik

Untuk model prognosis berdasarkan data demografik, klinis, dan pemeriksaan fisik disebut sebagai model 2. Variabel masuk untuk diuji multivariat adalah data klinis meliputi gejala batuk, sesak, lesu lemas, mual muntah, *onset*

dan komorbid hipertensi, penyakit ginjal, kanker, gangguan imun serta CVD; pemeriksaan fisik meliputi kesadaran, laju pernafasan, tekanan darah diastolic dan saturasi oksigen (tabel 4.7). Pada tahap akhir uji didapatkan variabel prognostik yang berperan pada model 2 adalah gangguan imun, *onset*, kesadaran, laju pernafasan dan saturasi oksigen (tabel 4.8).

Tabel 4.7 Hasil uji multivariat tahap awal model 2

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	p>z	*95% Confidence Interval*	
batuk	1,227	0,463	0,54	0,588	0,586	2,570
sesak	1,407	0,581	0,83	0,408	0,263	3,163
Lesu lemas	0,876	0,303	-0,38	0,701	0,444	1,725
Mual muntah	1,790	0,675	1,54	0,123	0,855	3,748
Hipertensi	0,741	0,247	-0,90	0,368	0,386	1,422
Penyakit ginjal	1,107	0,366	0,31	0,758	0,580	2,115
Kanker	1,000	0,461	0,00	1,000	0,405	2,468
Gangguan imun	4,247	2,081	2,95	0,003	1,626	1,109
CVD	1,298	0,582	0,58	0,561	0,539	3,126
kesadaran	4,621	1,921	3,68	<0,001	0,205	1,044
Laju pernafasan	2,501	0,857	2,67	0,007	1,278	4,897
Tekanan diastolik	1,100	0,398	0,26	0,792	0,542	2,234
Saturasi oksigen	2,073	0,630	2,40	0,016	1,143	3,760
Onset	0,458	0,184	-1,95	0,051	0,209	1,005

Tabel 4.8 Hasil uji multivariat tahap akhir model 2

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	p>z	*95% Confidence Interval*	
Gangguan imun	3,499	1,566	2,80	0,005	1,456	8,410
Kesadaran	4,053	1,193	4,75	<0,001	2,276	7,218
Laju pernafasan	2,399	0,710	2,96	0,003	1,343	4,2867
Saturasi oksigen	1,972	0,570	2,35	0,019	1,119	3,475
Onset	0,454	0,153	-2,34	0,019	0,234	0,879

4.8.2. Skor prognosis berdasarkan data demografik dan klinis

Model prognosis yang berdasarkan data demografik, dan klinis merupakan model yang paling sederhana dan datanya dapat diperoleh cukup dari anamnesis. Model ini disebut sebagai model 3. Variabel pada model 3 meliputi gejala klinis, yaitu batuk, sesak, lesu lemas, mual muntah; dan komorbid, yaitu hipertensi,

penyakit ginjal, kanker, gangguan imun dan CVD serta *onset* (Tabel 4.9). Pada model 3 tahap akhir uji multivariat didapatkan variabel gejala sesak, komorbid gangguan imun, CVD, dan *onset* yang berperan sebagai faktor prognostik COVID-19 (tabel 4.10).

Tabel 4.9 Hasil uji multivariat tahap awal model 3

variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	P.>z	*95% Confidence Interval*	
Batuk	0,882	0,282	-0,39	0,694	0,472	1,650
Sesak	2,724	1,012	2,70	0,007	1,316	5,641
Lesu lemas	1,183	0,343	0,58	0,562	0,670	2,090
Mual muntah	1,580	0,526	1,37	0,169	0,823	3,033
Hipertensi	1,140	0,345	0,43	0,666	0,629	2,064
Penyakit ginjal	1,117	0,343	0,36	0,718	0,612	2,038
Kanker	0,777	0,317	-0,62	0,537	0,350	1,729
Gangguan imun	3,557	1,825	2,85	0,004	1,524	9,752
CVD	1,876	0,767	1,54	0,124	0,842	4,182
Onset	0,460	0,148	-2,42	0,016	0,245	0,864

Tabel 4.10 Hasil uji multivariat tahap akhir model 3

variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	P.>z	*95% Confidence Interval*	
Sesak	2,328	0,810	2,43	0,015	1,178	4,604
Gangguan imun	3,889	1,742	3,03	0,002	1,616	9,359
CVD	2,516	0,805	2,88	0,004	1,344	4,710
Onset	0,459	0,137	-2,62	0,256	0,256	0,823

4.9. Penilaian Kualitas model prognostik

Beberapa model prognostik yang diperoleh akan dipilih mana dari model – model tersebut yang terbaik untuk dijadikan model prediktor. Pemilihan model bergantung pada kualitas. Kualitas sebuah model ditentukan secara statistik dan klinis. Secara statistik, kualitas model bergantung pada nilai kalibrasi dan diskriminasi. Nilai kalibrasi diuji dengan uji *Hosmer and Lemeshow* sementara nilai diskriminasi dengan *Area Under Curve* (AUC). Kalibrasi dikatakan baik apabila nilai p pada uji *Hosmer and Lemeshow* lebih besar dari 0,05, yang berarti tidak ada perbedaan antara nilai observasi dengan harapan. Nilai diskriminasi baik

apabila nilai AUC lebih besar atau sama dengan nilai AUC minimal yang diharapkan (>80%). Berikut pada tabel disajikan perbandingan kualitas ketiga model dan didapatkan nilai kalibrasi yang baik hanya pada model 2 dan 3. Untuk nilai diskriminasi pada model 1 dan 3 didapatkan kuat, sementara pada model 3 sedang. Model 1 mempunyai spesifisitas yang paling tinggi. Sensitivitas paling tinggi didapatkan pada model 2 (tabel 4.11). Model 3 mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas yang kurang dibandingkan model 2. Dengan pertimbangan klinis dan statistik, maka model 2 dianggap yang paling baik diantara model lain. Kemudian dilakukan uji *confounding* pada model 2. Variabel *confounding* harus berhubungan variabel dependen dan independen dan bukan merupakan *intervening* variabel sehingga variabel *confounding* potensial yang diuji adalah usia karena terbukti mempengaruhi mortalitas secara klinis maupun statistik.

Tabel 4.11. Perbandingan kualitas berbagai model prognostik

Model	Variabel	Statistik		*Cutoff*, sensitivitas, spesifisitas, NPV, NPP, AUC
		Kalibrasi (uji *Hosmer-Lemeshow*)	Diskriminasi (AUC)	
Model 1	1. Batuk 2. Gangguan imun 3. Prokalsitonin	*Poor* P=0,017 (p>0,05)	kuat 0,807	*Cutoff point* ≥2, sensitivitas 43%, spesifisitas 86%, NPV 43%, PPV:86%, AUC =0,595
Model 2	1. Gangguan imun 2. Kesadaran 3. Laju pernafasan 4. Saturasi oksigen 5. *Onset*	Baik p=0.921 (p> 0.05)	Kuat 0,872	*cutoff poin*t ≥2, sensitivitas 95%, spesifisitas 51%, NPV 91%, PPV 67%, AUC=0,816
2A	1.Gangguan imun 2. Kesadaran 3. Laju pernafasan 3. Saturasi oksigen 4. *Onset* 5. Usia	Baik P=0,450 (p>0,05)	Kuat 0,876	*cutoff poin*t ≥7, sensitivitas 92%, spesifisitas 58%, NPV 87%, PPV 69%, AUC=0,777
Model 3	1. sesak 2. gangguan imun 3. CVD 4. *Onset*	Baik P=0.709 (p>0,05)	Sedang 0,772	*cutoff point* ≥1, sensitivitas 94%, spesifisitas 31%, NPV 83%, PPV 57%, AUC= 0,610

Dinyatakan sebagai *confounding* apabila setelah diuji multivariat dengan variabel yang diduga *confounding* diperoleh perubahan (selisih) *hazard ratio* hasil

uji dengan variabel *confounding* dengan *hazard ratio* hasil uji awal (tanpa *confounding*) lebih dari 10%. Hasil uji *confounding* dengan usia didapatkan usia mempengaruhi model 2 sehingga model 2 di-*adjusted* dengan usia dan kemudian dihitung ulang nilai sensitivitas, spesifisitas, AUC, dan lain-lain (tabel 4.12). Didapatkan AUC model 2 (tanpa usia) lebih baik dibandingkan dengan AUC yang dia*djusted* dengan usia (model 2A) (tabel 4.11). Sehingga dipilih model 2 untuk dilanjutkan uji interaksi dengan usia dan jenis kelamin. Hasil uji interaksi didapatkan kedua variabel tersebut tidak berinteraksi (p>0,05) dengan model 2. (tabel 4.13) Model 2 juga diinteraksikan dengan *onset* dan didapatkan laju pernafasan berinteraksi pada model 2 (tabel 4.13) sehingga dibuat model yang dikelompokkan berdasarkan *onset* penyakit.

Tabel 4.12. uji *Confounding* usia pada model 2

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	Z	P>z	*95% Confidence Interval*	
Gangguan imun	2,784	1,208	2,36	0,018	1,189	6,518
Kesadaran	5,202	1,384	6,20	<0,001	3,089	8,761
Laju pernafasan	1,622	0,404	1,94	0,052	0,996	2,641
Saturasi Oksigen	2,245	0,616	2,95	0,003	1,313	3,845
Onset	0,459	0,132	-2,72	0,007	0,262	0,805
Confounding dengan Usia						
Gangguan imun	3,247	1,495	2,60	0,009	1,337	8,014
Kesadaran	4,212	1,262	4,80	0,000	2,341	7,578
Laju pernafasan	2,437	0,724	3,00	0,003	1,360	4,363
Saturasi Oksigen	2,071	0,615	2,45	0,014	1,156	3,709
Onset	0,460	0,155	-2,29	0,022	0,237	0,893
Usia	0,813	0,248	-0,68	0,498	0,447	1,478
Perubahan *Hazard ratio* (%)						
Gangguan imun	15					
Kesadaran	23					
Laju pernafasan	33					
Saturasi Oksigen	8					
Onset	0,1					

Tabel 4.13. Interaksi jenis kelamin, usia dan *onset* pada model 2A

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	P>z	*95% Confidence Interval*	
Interaksi dengan jenis kelamin						
Gangguan imun	3,460	1,748	2,46	0,014	1,285	9,314
Kesadaran	4,062	1,211	4,70	<0,001	2,264	7,674
Laju pernafasan	2,423	0,723	2,96	0,003	1,349	4,390
Saturasi Oksigen	1,971	0,572	2,34	0,019	1,117	3,479
Onset	0,444	0,155	-2,32	0,020	0,224	0,880
Jenis kelamin	1,058	0,298	0,20	0,841	0,609	1,837
Jenis kelamin*gangguan imun	1,189	1,412	0,15	0,884	0,116	12,203
Gangguan imun	3,773	1,745	2,87	0,004	1,524	9,341
Kesadaran	3,420	1,282	3,28	0,001	1,640	7,132
Laju pernafasan	2,440	0,725	3,00	0,003	1,362	4,368
Saturasi Oksigen	1,980	0,574	2,36	0,018	1,123	3,494
Onset	0,462	0,158	-2,26	0,024	0,237	0,903
Jenis kelamin	0,886	0,336	-0,32	0,750	0,421	1,865
Jenis kelamin*kesadaran	1,499	0,832	-0,73	0,466	0,505	4,446
Gangguan imun	3,630	1,668	2,80	0,005	1,474	8,932
Kesadaran	4,050	1,197	4,73	<0,001	2,270	7,228
Laju pernafasan	2,407	0,716	2,95	0,003	1,344	4,312
Saturasi Oksigen	2,108	0,806	1,95	0,051	0,996	4,459
Onset	0,452	0,154	-2,33	0,020	0,231	0,891
Jenis kelamin	1,187	0,581	0,35	0,726	0,455	3,097
Jenis kelamin*saturasi oksigen	0,859	0,501	-0,26	0,795	0,274	2,696
Gangguan imun	3,432	1,562	2,71	0,007	1,406	8,376
Kesadaran	4,188	1,241	4,83	<0,001	2,344	7,487
Laju pernafasan	1,777	0,629	1,62	0,105	0,887	3,558
Saturasi Oksigen	2,031	0,586	2,45	0,014	1,153	3,576
Onset	0,409	0,143	-2,57	0,010	0,207	0,810
Jenis kelamin	0,664	0,278	-0,98	0,329	0,292	1,510
Jenis kelamin*laju pernafasan	2,387	1,330	1,56	0,118	0,801	7,113
Gangguan imun	4,002	1,892	2,93	0,003	1,584	10,111
Kesadaran	3,921	1,159	4,62	<0,001	2,196	6,996
Laju pernafasan	2,511	0,751	3,08	0,002	1,397	4,512
Saturasi Oksigen	2,017	0,585	2,42	0,015	1,143	3,562
Onset	0,570	0,230	-1,39	0,164	0,257	1,259
Jenis kelamin	1,296	0,433	0,78	0,438	0,673	2,495
Jenis kelamin**onset*	0,533	0,337	-0,99	0,321	0,154	1,847

Tabel 4.13. Interaksi jenis kelamin, usia dan *onset* pada model 2 (Lanjutan)

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	*z*	P>z	*95% Confidence Interval*	
Interaksi dengan usia						
Gangguan imun	3,274	1,495	2,60	0,009	1,337	8,015
Kesadaran	4,212	1,262	4,80	<0,001	2,342	7,578
Laju pernafasan	2,437	0,724	3,00	0,003	1,361	4,363
Saturasi Oksigen	2,071	0,616	2,45	0,014	1,157	3,710
Onset	0,461	0,156	-2,29	0,022	0,238	0,893
Usia	0,813	0,248	-0,68	0,498	0,447	1,479
usia*gangguan imun	1,000	(*omitted*)				
Gangguan imun	3,277	1,496	2,60	0,009	1,339	8,020
Kesadaran	4,194	1,253	4,80	<0,001	2,335	7,532
Laju pernafasan	2,384	0,713	2,91	0,004	1,327	4,283
Saturasi Oksigen	1,899	0,636	1,92	0,055	0,985	3,660
Onset	0,477	0,163	-2,17	0,030	0,244	0,932
Usia	0,557	0,429	-0,76	0,448	0,123	2,520
Usia* saturasi oksigen	1,579	1,315	0,55	0,583	0,309	8,075
Gangguan imun	3,267	1,492	2,59	0,010	1,335	7,996
Kesadaran	4,184	1,253	4,78	<0,001	2,326	7,527
Laju pernafasan	2,809	0,984	2,95	0,003	1,414	5,581
Saturasi Oksigen	2,084	0,619	2,47	0,013	1,165	3,730
Onset	0,473	0,160	-2,21	0,027	0,244	0,919
Usia	1,024	0,428	0,06	0,955	0,451	2,325
Usia* laju pernafasan	0,648	0.361	-0,78	0,437	0,217	1,933
Gangguan imun	3,349	1,532	2,64	0,008	1,366	8,210
Kesadaran	4,196	1,261	4,77	<0,001	2,328	7,563
Laju pernafasan	2,488	0,740	3,06	0,002	1,389	4,458
Saturasi Oksigen	1,989	0,601	2,27	0,023	1,100	3,597
Onset	0,563	0,225	-1,44	0,150	0,258	1,231
Usia	0,957	0,339	-0,13	0,900	0,478	1,915
Usia**onset*	0,581	0,367	-0,86	0,389	0,168	2,002
Gangguan imun	3,249	1,489	2,57	0,010	1,323	7,978
Kesadaran	4367	1,524	4,23	<0,001	2,204	8,654
Laju pernafasan	2,427	0,722	2,98	0,003	1,355	4,349
Saturasi Oksigen	2,077	0,618	2,46	0,014	1,159	3,721
Onset	0,458	0,155	-2,30	0,021	0,235	0,891
Usia	0,860	0,352	0,37	0,712	0,385	1,918
Usia*kesadaran	0,892	0,507	-0,20	0,841	0,293	2,716

Tabel 4.13. Interaksi jenis kelamin, usia dan *onset* pada model 2 (Lanjutan)

Variabel	*Hazard ratio*	*Standard error*	z	P>z	*95% Confidence* Interval	
Interaksi dengan *Onset*						
Gangguan imun	90,542	103,879	3,93	<0,001	9,556	857,903
Kesadaran	4,246	1,261	4.87	<0,001	2,374	7,599
Laju pernafasan	2,629	0,789	3,22	0,002	1,460	4,734
Saturasi Oksigen	2,057	0,606	2,45	0,017	1,155	3,664
Onset	0,404	0,139	-2,64	0,012	0,205	0,792
*Onset**Gangguan imun	0,0326	0,040	-2.82	0,200	0,003	0,351
Gangguan imun	3,465	1,554	2,77	0,006	1,438	8,346
Kesadaran	3,301	2,512	1,57	0,117	0,743	14,676
Laju pernafasan	2,456	0,722	2,98	0,003	1,353	4,346
Saturasi Oksigen	1,965	0,568	2,34	0,020	1,15	3,463
Onset	0,469	0,167	-2,13	0,033	0,234	0,942
*Onset**kesadaran	1,267	1,014	0,30	0,767	0,264	6,083
Gangguan imun	3,383	1,522	2,71	0,007	1,402	8,172
Kesadaran	4,667	1,441	4,99	<0,001	2,548	8,550
Laju pernafasan	3,329	1,079	3,71	<0,001	1,763	6,285
Saturasi Oksigen	2,072	0,605	2,50	0,013	1,169	3,672
Onset	1,360	0,725	0,58	0,565	0,478	3,865
***Onset**laju pernafasan**	**0,219**	**0,145**	**-2,30**	**0,021**	**0,061**	**0,797**
Gangguan imun	3,455	1,522	2,71	0,007	1,400	8,172
Kesadaran	4,177	1,441	4,99	<0,001	2,548	8,549
Laju pernafasan	2,475	1,079	3,71	<0,001	1,763	6,286
Saturasi Oksigen	1,324	0,605	2,50	0,013	1,169	3,672
Onset	0,518	0,725	0,58	0,565	0,478	3,865
*Onset**saturasi oksigen	1,546	0,144	-2,30	0,021	0,060	0,797

4.10. Pengembangan Sistem Skoring Model

Model yang diperoleh perlu disederhanakan sehingga dapat digunakan untuk praktik sehari-hari. Karena itu, model tersebut dibuat dalam sistem skoring. Skoring dari setiap variabel diperoleh dari nilai *Coefficent* (B) dan *Standard Error* (SE). Skor untuk setiap variabel dapat dilihat pada tabel 4.14. Pada model 2A ditemukan adanya interaksi *onset* dengan laju pernafasan sehingga skor dibuat untuk *onset* ≥ 7 hari dan *onset* < 7 hari.

Tabel 4.14. Skor untuk setiap prediktor dari model 2A

No	Prediktor	kategori	Skor	
			Onset < 7 hari	*Onset* ≥ 7 hari
1	Gangguan imun	Ya	1	1
		Tidak	0	0
2	Laju pernafasan	>24	1	1
		≤ 24	0	0
3	*Onset*	≥ 7 hari		1
		< 7 hari	0	
4	Kesadaran	Ya	2	2
		tidak	0	0
5	Saturasi Oksigen (%)	< 95	1	1
		≥95	0	0
	Skor total		5	6

Tabel 4.15 Model 2A berdasarkan *onset*

Model 2A	Titik potong	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	Akurasi (%)
Onset ≥ 7 hari	≥2	95	51	67	91	0,816	73
Onset <7 hari	≥2	92	63	72	88	0,850	78

Kemudian dibuat titik potong dari skor dengan analisis ROC. Untuk model 2A dengan *onset* ≥ 7 hari dengan titik potong ≥ 2 didapatkan sensitivitas, spesifisitas dan akurasi sebesar 95%, 51% dan 73%. Untuk model 2A dengan *onset* < 7 hari dengan titik potong ≥ 2 didapatkan sensitivitas, spesifisitas dan akurasi sebesar 92%, 63% dan 78%. Model yang sudah dikembangkan dalam bentuk skoring kemudian dibuat dalam kartu skoring sehingga dapat mudah diterapkan dalam praktik sehari-hari. Berikut adalah contoh kartu skor dari model 2A (gambar 4.4).

KARTU SKORING PASIEN COVID-19

Nama pasien :
Tempat/Tanggal lahir :
No. Rekam Medik :

Isilah beberapa data dibawah ini dengan benar dan kengkap. Berikan tanda silang pada kolom yang sesuai dengan kondisi pasien.

No	Pertanyaan	Ya	Tidak	Skor Pasien
1.	Apakah ada gangguan imun seperti penyakit autoimun (Sistemik lupus eritomatosus, rematoid arthritis, anemia hemolitik autoimun, dll); penyakit imun sekunder seperti HIV/AIDS; gangguan imun primer (bawaan).	1	0	
2.	Apakah ada penurunan kesadaran?	2	0	
3.	Apakah Saturasi oksigen < 95%?	1	0	
4	Apakah laju pernfasan permenit ≥ 24?	1	0	
6.	Apakah *Onset* ≥ 7 hari?	1	0	
	Skor total			

Subyek dengan *onset* ≥ 7 hari mempunyai prognosis buruk apabila mempunyai skor 2 – 6
Subyek dengan *onset* < 7 hari mempunyai prognosis buruk apabila mempunyai skor 2 – 5
Subyek dengan *onset* ≥ 7 hari dan < 7 hari mempunyai prognosis baik apabila mempunyai skor 0 – 1

Berdasarkan total skor, apakah subyek mempunyai prognosis buruk atau baik?

Hari/Tanggal dibuat :
Dokter :
Tanda Tangan Dokter :

Gambar 4.4 Contoh kartu Skoring Pasien COVID-19

BAB V
PEMBAHASAN

5.1. Identifikasi jenis varian SARS CoV-2 di RSMH pada periode Juli – September 2021

Sebaran subvarian pada periode Juli – September 2021 menunjukkan bahwa jenis subvarian dominan adalah AY.23, diikuti AY.24. Temuan ini serupa dengan penelitian yang menggunakan sampel di Universitas Airlangga yang menunjukkan AY.23 sebagai jenis subvariant terbesar yang ditemukan, yaitu pada 64,5% sampel (vs. 69,39% pada penelitian ini) dan diikuti AY.24 sebesar 21,3% (vs. 22,45% pada penelitian ini).[65] AY.23 juga menjadi salah satu *lineage* utama yang ditemukan di Indonesia saat merebaknya varian Delta, yaitu didapati pada 20,3% sampel. Sementara itu, *lineage* B.1.617.2 yang dikenal sebagai varian Delta orisinil tidak dominan ditemukan pada penelitian ini. Hal tersebut didemonstrasikan pada studi di Malaysia yang menunjukkan bahwa B.1.617.2 merupakan varian dominan saat awal gelombang kedua COVID-19 namun terus menurun berdasarkan perkembangan waktu, dimulai pada September 2021 dan digantikan oleh *lineage* AY.23, khususnya di Malaysia timur, yang secara geografis lebih dekat dengan Indonesia.[147] Sementara itu, *lineage* AY.62 bukan merupakan jenis yang sering dijumpai di Indonesia, bahkan tidak ada temuan varian ini di berbagai negara Asia, seperti Tiongkok dan India. *Lineage* AY.62 pada dasarnya berasal dari benua Amerika bagian utara (Amerika Serikat dan Meksiko, 12%). Penelitian di Meksiko menunjukkan *lineage* ini ditemukan pada 224 dari 18097 sampel pasien COVID-19 (1,23%), terutama di Meksiko tenggara.[148] Sementara, studi di Amerika Serikat mendapati hanya 1 dari 378 sampel (0,26%) varian Delta yang berupa AY.62.[149]

5.2. Temuan status demografik pasien COVID-19

Penelitian ini melibatkan 145 peserta penelitian selama periode Juli 2021-September 2022. Penelitian menunjukkan adanya proporsi usia yang lebih muda pada pasien yang meninggal dibandingkan yang bertahan hidup (50,5 tahun vs.

54,9 tahun). Walaupun secara umum peningkatan usia dikaitkan dengan peningkatan kematian, terdapat penjelasan klinis terkait perbedaan ini. Temuan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa terdapat kondisi kematian yang tinggi pada kelompok usia muda, bukan merupakan suatu keuntungan usia tua terkait mortalitas, dan menjadi indikator tidak langsung terkait ketidakseimbangan status kesehatan dalam populasi.[150,151] Selain itu, kelompok pasien usia muda yang mengalami aritmia jantung (OR 15,3, 95% CI 9,0-25,9, $p < 0,001$), gangguan neurologis (OR 4,6, 95% CI 2,9-7,3, $p < 0,001$), paralisis (OR 2,5, 95% CI 1,0-6,1, $p = 0,04$), serta gangguan paru (OR 4,5, 95% CI 2,7-7,4, $p < 0,001$) memiliki risiko kematian dan keparahan penyakit yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang berusia lebih tua dengan komorbiditas yang sama.[152] Data lain menunjukkan prevalensi vaksinasi yang lebih tinggi dan paparan infeksi yang lebih rendah pada lansia turut menurunkan mortalitas pada kelompok yang lebih tua, dan makin bertambah besar seiring pelonggaran aturan mengenai pekerjaan dan aktivitas lain serta munculnya varian Delta.[153]

Komorbiditas terbukti menjadi penanda kuat terkait keparahan kasus COVID-19 maupun tingkat kematian yang terjadi. Data di RSUP Dr. Mohammad Hoesin menunjukkan bahwa 62,1% pasien COVID-19 yang meninggal memiliki komorbiditas.[154] Selain itu, data di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo menunjukkan bahwa 52,56% di antara seluruh pasien yang memiliki komorbiditas mengalami dua atau lebih kondisi penyakit tambahan. Komorbiditas utama adalah hipertensi (42,31%), penyakit jantung (30,77%), diabetes (28,21%), penyakit ginjal kronik (23,08%), keganasan (15,38%), obesitas (15,38%), penyakit hati kronik (7,69%), penyakit pernafasan kronik (6,41%), penyakit terkait imun (3,85%), serta infark serebral non-traumatik (3,85%).[155] Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilaksanakan, bahkan penelitian saat ini menunjukkan angka komorbiditas yang jauh lebih tinggi dari data penelitian sebelumnya (82,1%). Salah satu mekanisme utama terkait komorbiditas dan peningkatan keparahan dan risiko kematian, sebagaimana digambarkan pada kasus penyakit ginjal kronik dan hipertensi adalah proses inflamasi dan disregulasi sistem imun akibat ekspresi berlebih reseptor ACE2.[156]

Jenis komorbiditas yang berhubungan bermakna dengan keparahan dan kematian COVID-19 pada penelitian ini terbatas pada hipertensi dan penyakit serebrovaskular. Sementara itu, kanker hanya menunjukkan hubungan terkait derajat keparahan COVID-19. Hal ini sejalan dengan telaah sistematik pada 423.117 pasien pada tahun 2020 yang menunjukkan peningkatan risiko kematian pada pasien yang mengalami hipertensi (*prevalence odds ratio* (pOR) = 1,57; 95% CI 1,27–1,8 dan *prevalence hazard ratio* (pHR) = 1,18; 95% CI 1,01–2,07).[157] Sementara itu, penyakit pada system saraf terbukti memiliki hubungan dengan derajat keparahan COVID-19 (OR = 3,19; 95%CI = 2,37-4,30; p<0,001 dan mortalitas (OR = 3,75; 95%CI = 2,68-5,25; p<0,001). Penyakit serebrovaskular juga meningkatkan risiko keparahan (OR = 3,10; 95%CI = 2,21-4,36; p<0, 001) dan kematian (OR = 3,45; 95% CI = 2,46-4,84; p<0,001). Stroke turut memiliki hubungan dengan kasus COVID-19 derajat berat (OR = 1,95; 95%CI = 1,11-3,42; p = 0,020).[158] Selain itu, penyakit stroke juga meningkatkan angka kematian akibat COVID-19 (*pooled effect* = 1,30; 95% CI = 1,16–1,44; p<0,01).[159] Terkait kasus kanker, hubungan bermakna dalam meningkatkan kejadian COVID-19 derajat berat telah ditemukan pada suatu meta-analisis pada 32.404 pasien (*pooled risk ratio* = 1,76; 95% CI = 1,39-2,23).[160] Penjelasan utama yang dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pasien COVID-19 akibat hipertensi dan penyakit kardiovaskular juga didasari ekspresi ACE2 secara berlebihan yang menimbulkan vasokonstriksi, respon pro-inflamasi, dan disfungsi endotel yang menyebabkan kerusakan miokardium dan proses protrombotik.[161]

Penelitian ini tidak sejalan dengan temuan terkait peningkatan risiko kematian akibat diabetes (*adjusted odds ratio* (aOR) = 1,52; 95% CI 1,36–1,69 dan *adjusted hazard ratio* (aHR) = 1,17; 95% CI 1,02–1,32), penyakit paru obstruktif kronis/PPOK (pOR = 1,58; 95% CI 1,08–2,02; pHR = 1,71; 95% CI 1,01–1,40), penyakit jantung (pOR = 1,83; 95% CI 1,50–2,17) dan kanker (pHR = 1,33; 95% CI 1,09–1,56) berdasarkan telaah sistematik yang sama.[157] Telaah sistematik lain pada 64.676 pasien COVID--19 juga menunjukkan bahwa komorbiditas juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian yang signifikan, termasuk penyakit ginjal, penyakit sereborovaskular, penyakit kardiovaskular,

penyakit pernafasan, diabetes, hipertensi, dan kanker tetapi bukan penyakit hati.[156] Studi lain di Korea juga menunjukkan bahwa setelah pengaturan usia dan jenis kelamin, hipertensi, DM, gagal jantung kongestif, demensia, penyakit paru kronis, penyakit hati, penyakit ginjal, dan kanker merupakan faktor risiko bermakna untuk memperantarai kematian pasien COVID-19.[162]

Komorbiditas turut mempengaruhi derajat keparahan COVID-19. Telaah sistematik telah menggambarkan bahwa pada pasien dengan keparahan berat/fatal, komorbiditas utama meliputi obesitas (45%), hipertensi, (40%), diabetes (17%), penyakit kardiovaskular (13%), penyakit pernafasan (8%), penyakit serebrovaskular (6%), keganasan (4%), penyakit ginjal (3%) dan penyakit hati (2%).[163] Temuan ini sejalan dengan kondisi hipertensi yang terjadi pada 54,8% pasien pada penelitian ini. Nilai *pooled* OR komorbiditas terhadap derajat keparahan berat/fatal tertinggi dimiliki oleh penyakit pernafasan kronik (OR = 3,56), hipertensi (OR = 3,17), penyakit kardiovaskular (OR = 3,13), penyakit ginjal (OR = 3,02), penyakit serebrovaskular (OR = 2,74), keganasan (OR = 2,73), diabetes (OR = 2,63), dan obesitas (OR = 1,72).[163] Studi lain di Ethiopia menunjukkan bahwa komorbiditas hipertensi (AOR=2,08; 95% CI: 1,09-3,97), DM (AOR=3,31; 95% CI: 1.84-5,98), dan penyakit kardiovaskular (AOR=4,22; 95% CI: 2,18-8,15) diidentifikasi sebagai faktor yang berkaitan dengan stadium klinik COVID-19 berat.[164] Pada penelitian ini hanya hipertensi yang menunjukkan hubungan bermakna terkait keparahan penyakit COVID-19. Adanya empat komorbiditas utama (DM, hipertensi, penyakit ginjal kronik, dan penyakit jantung koroner turut memperantarai keparahan penyakit sebesar 81%.[165] Telaah sistematik pada 6.276 pasien menunjukkan hubungan terkuat komorbiditas dan keparahan COVID-19 dimiliki oleh penyakit serebrovaskular, penyakit kardiovaskular, penyakit paru kronik, kanker, DM, dan hipertensi.[166]

Gejala klinis saat kedatangan pasien juga memiliki hubungan dengan derajat keparahan dan luaran kasus COVID-19. Pada studi ini, didapati bahwa sesak ($p<0,001$), nyeri kepala ($p=0,003$), dan nyeri abdomen ($p=0,003$) merupakan keluhan utama yang berhubungan dengan keparahan penyakit. Namun, terkait kematian, hubungan hanya signifikan pada sesak ($p<0,001$).

Sementara itu, pada pasien yang diteliti, keluhan awal yang paling sering dijumpai meliputi sesak (67,6%), batuk (52.4%), demam (41,4%), lesu (35,9%), dan mual/muntah (20%). Tingginya keluhan sesak nafas sedikit berbeda dengan penelitian terdahulu berdasarkan data Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, yang menunjukkan keluhan batuk (76,2%), demam (50,4%), sesak nafas (41,6%), kelelahan (34,1%) dan nyeri tenggorokan (31,6%) sebagai keluhan utama.[167] Namun demikian, studi oleh Weerahandi, dkk. menunjukkan frekuensi dispnea persisten sebagai keluhan yang paling sering dilaporkan (74,3%), walaupun 30,9% populasi penelitian telah mengalami sesak nafas sebelumnya namun memburuk pada saat infeksi COVID-19 terjadi.[168] Keluhan sesak terjadi pasca diseminasi virus melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2, menyebabkan gangguan pertukaran gas, thrombosis, dan disfungsi endotel serta lesi di paru. Hal ini akan menyebabkan gangguan pada sistem pernafasan yang dikaitkan dengan perburukan kondisi pasien serta dapat berkembang menjadi ARDS.[37] Walaupun belum jelas, nyeri kepala pada kasus COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin (termasuk TNF-α, IL-2, dan *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*/GM-CSF) serta hipoksia pada otak akibat invasi SARS-CoV-2 pada jaringan paru-paru (gangguan pertukaran gas di alveolus) yang dihubungkan dengan obstruksi aliran darah otak, edema sel otak, dilatasi serebrovaskular, iskemia dan kongesti otak, termasuk juga invasi SARS-CoV-2 secara langsung ke otak. Sementara itu, nyeri perut dikaitkan dengan masuknya SARS-CoV-2 secara langsung ke saluran pencernaan menuju reseptor ACE2, termasuk menimbulkan pembesaran limfonodus mesenterika.[169] Namun demikian, sejumlah pasien pada penelitian ini mengalami nyeri perut sebagai dampak dari kehamilan yang dialami.

Sejumlah gejala klinis, yaitu sesak nafas, nyeri kepala, dan nyeri abdomen ditemukan berhubungan bermakna dengan keparahan penyakit COVID-19 berdasarkan penelitian ini. Suatu meta-analisis pada 13 studi menunjukkan peranan bermakna gejala sesak terhadap peningkatan derajat keparahan COVID-19 (OR = 3,28; 95% CI = 2.09-5.15).[170] Studi di China juga menunjukkan bahwa faktor risiko independen yang paling berpengaruh terhadap perkembangan pasien

dalam mengalami gejala berat/kritis adalah sesak nafas (OR = 19,48]. Sesak nafas juga menjadi salah satu faktor utama dalam mendorong kejadian perawatan di ruang rawat intensif (OR = 8,88).[171] Temuan bermakna juga ditampilkan terkait hubungan nyeri abdomen dan keparahan COVID-19 pada lima studi (OR = 3,91; 95% CI = 1,53-10,02), namun tidak terkait dengan nyeri kepala (OR = 1,00; 95% CI = 0,71-1,41) pada suatu meta-analisis.[170] Telaah sistematik lain menunjukkan bahwa nyeri perut terjadi pada 59,3% pasien dengan COVID-19 berat, lebih tinggi dibandingkan penelitian ini (25,3%). Nilai OR nyeri perut terhadap kejadian COVID-19 berat adalah 2,76 (95% CI: 1,59–4,81), menunjukkan peranan bermakna dalam mendorong keparahan COVID-19.[172] Data menunjukkan bahwa pola nyeri perut berhubungan dengan keadaan penyakit COVID-19. Nyeri pada hipokondriak kanan berhubungan dengan kasus berat COVID-19 (aOR = 2,81; 95% CI = 1,27–6,21; p = 0,010). Sementara itu, kejadian sesak lebih rendah pada pasien yang memiliki riwayat nyeri perut bawah dibandingkan nyeri perut atas (25,8% vs. 63%; p < 0,001). [173]

Keluhan sesak memiliki hubungan bermakna dengan kematian orang dewasa penderita COVID-19 (OR = 4,34; 95% CI = 2,8–7,05; p < 0,001).[174] Hasil pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara variabel gejala klinis lain seperti demam dalam kaitannya dengan mortalitas pasien. Hal ini telah dibuktikan pada suatu meta-analisis yang tidak mendapatkan hubungan bermakna antara demam dan kematian pada 15 penelitian yang diikutsertakan (OR = 0,74; 95% CI = 0,50–1,09; p = 0,127).[174] Studi juga menggambarkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara jarak *onset* COVID-19 dengan perawatan di rumah sakit dengan berdasarkan keparahan (p=0,394) maupun luaran pasien (p=0,166).[175,176] *Onset* COVID-19 juga tidak berhubungan dengan luaran pasien (p=0,703).[177] Studi menggambarkan bahwa hal ini berhubungan positif dengan kualitas sistem kesehatan yang cukup baik.

5.3. Temuan pemeriksaan fisik pasien COVID-19

Pada penelitian ini didapati bahwa proporsi pasien COVID-19 yang meninggal dan mengalami takipnea adalah 49,7% dan lebih besar dibandingkan

yang bertahan hidup (25%). Parameter ini telah terbukti berhubungan dalam meningkatkan risiko kematian, dimana pada pasien dengan laju pernafasan >22 kali/menit mengalami peningkatan kemungkinan kematian sebesar 1,9-3,2 kali lipat dibandingkan pasien dengan laju pernafasan ≤20 kali per menit.[178] Telaah sistematik juga menunjukkan bahwa peningkatan laju pernafasan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 sebesar 2,85 kali lipat (95% CI = 1,28-6,33).[170] Selain itu, pada pengukuran parameter respirasi lain, yaitu saturasi oksigen menunjukkan 67,2% pasien yang meninggal mengalami hipoksemia, sementara hanya 27,1% pada kelompok *survive* yang mengalami kondisi tersebut. Pasien hipoksemia (kadar saturasi oksigen <92%) memiliki hubungan erat dengan peningkatan risiko kematian sebesar 1,8-4,0 kali lipat dibandingkan pasien COVID-19 dengan status normoksemia.[178] Rendahnya kadar saturasi oksigen juga dihubungkan dengan penggunaan alat bantu pernafasan (ventilator) pada penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta (p<0,001), suatu penanda tingkat keparahan yang berat hingga kritis.[179] Peningkatan laju pernafasan ini terutama diperantarai oleh stimulasi reseptor di paru-paru (regangan paru-paru, iritan, dan reseptor J) akibat inflamasi pada paru-paru.[180] Selain itu, stimulus hipoksik akibat pembentukan mikrotrombus, dilatasi kapiler, peningkatan ruang mati pada alveolus menyebabkan kompensasi peningkatan laju pernafasan selain bermanifestasi dalam bentuk hipoksemia.[181]

Penurunan kesadaran terjadi pada 50% pasien yang memiliki COVID-19 derajat berat-kritis dan 44,6% pasien yang *non-survive*. Analisis pada penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna penurunan kesadaran dengan derajat keparahan maupun luaran pasien COVID-19. Peningkatan risiko kematian dapat diidentifikasi terutama pada pasien dengan nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) antara 9-14 (HR=46,76; p <0,001) dan <9 (HR=65,86; p <0,001). Analisis menunjukkan bahwa terdapat hubungan langsung dan bermakna terkait tingkat kesadaran dan kematian pasien COVID-19 dan waktu *survival* akan makin pendek sejalan dengan kejadian penurunan kesadaran yang lebih cepat dari *onset* gejala COVID-19.[182] Selain itu, pasien dengan gangguan kesadaran akan menunjukkan peningkatan risiko perawatan di ICU (OR = 2,06; p = 0,01), penggunaan ventilasi

mekanik (OR = 3,28; p<0,001) yang menunjukkan derajat keparahan pasien COVID-19, serta mortalitas (HR = 2,82; p = 0,01) yang terjadi.[183] Mekanisme yang mendasari penurunan kesadaran masih belum begitu jelas, namun dikaitkan dengan proses imun yang dimediasi proses pasca infeksi, infeksi virus secara langsung ke sistem saraf pusat, dan status hiperinflamasi dan hiperkoagulasi yang juga mengikutsertakan hipoksia.[181,184]

Parameter sirkulasi berupa denyut nadi dan tekanan darah sistolik menunjukkan adanya perbedaan signifikan berdasarkan keparahan dan luaran pasien. Sementara itu, peningkatan tekanan darah sistolik berhubungan dengan derajat keparahan pasien. Suatu telaah sistemik telah menggambarkan temuan bahwa peningkatan tekanan darah sistolik memiliki hubungan bermakna dengan kejadian COVID-19 berat (OR = 1,84; 95% CI = 1,31-2,60), dimana penelitian ini menunjukkan nilai median tekanan darah sistolik pasien dengan keparahan berat-kritis 140 mmHg yang lebih tinggi dibandingkan kelompok ringan-sedang (124 mmHg).[170] Sementara itu, parameter tekanan darah diastolik berhubungan bermakna dengan derajat keparahan (p=0,016) maupun luaran (p=0,032) pasien COVID-19. Namun demikian, temuan ini tidak sejalan dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa tekanan darah diastolik tidak berhubungan dengan keparahan atau mortalitas akibat COVID-19, walaupun disfungsi diastolik dapat menjadi salah satu indikator dalam menentukan terjadinya gangguan jantung, termasuk infark myokard pada pasien.[185,186] Namun demikian, studi lain menunjukkan adanya hubungan bermakna (p=0,033) antara tekanan darah diastolik dengan mortalitas pasien, walaupun pada pasien yang *survive*, tekanan darah diastolik cenderung lebih tinggi.[187] Perubahan tekanan darah pada pasien COVID-19 dapat terjadi baik terkait hipertensi yang telah terjadi sebelumnya maupun kejadian baru. Walaupun mekanismenya belum jelas, namun diperkirakan berkaitan dengan disfungsi endotel dan imbalans sistem RAA.[188] Sementara itu, peningkatan denyut nadi dan detak jantung istirahat dihubungkan dengan sejumlah proses seperti respon sitokin inflamasi sistemik yang menimbulkan ruptur plak akibat inflamasi lokal, perubahan hemodinamik, serta peningkatan produksi faktor prokoagulan yang berkontribusi terhadap

trombosis.[189] Faktor-faktor di atas terbukti berkontribusi dalam meningkatkan risiko kematian pasien COVID-19.

Pemeriksaan temperatur dan IMT menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan derajat keparahan COVID-19. Penelitian di Tiongkok turut menggambarkan perbedaan temperatur pada pasien derajat berat maupun ringan-sedang ($37,4^oC \pm 0,6^oC$ vs, $36,9^oC \pm 0,6^oC$; $p<0,001$).[190] Peningkatan suhu tubuh tersebut sejalan dengan respon inflamasi sistemik sesuai derajat penyakit. Hal ini bermanfaat karena ikatan SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 akan jauh melemah saat suhu tubuh mencapai 40°C dibandingkan 37°C. Selain itu, efisiensi infeksi akan jauh menurun pada suhu tubuh yang lebih tinggi.[191] Sementara itu, IMT pada pasien dengan derajat keparahan COVID-19 berat berbeda signifikan dengan kelompok kontrol, yaitu dengan nilai *weighted mean difference* sebesar 1,18 kg/m^2 (95% CI = 0.42–1.93 kg/m^2).[192] Sebagai perbandingan, penelitian ini mendapati perbedaan nilai median berdasarkan tingkat keparahan sebesar 1,5 kg/m^2 dan lebih tinggi pada kelompok berat-kritis. Berat badan yang lebih rendah (*underweight*) dapat meningkatkan risiko keparahan COVID-19 karena adanya lipodistrofi yang ditandai hilangnya lemak tubuh, resistensi insulin berat, hipertrigliseridemia, dan akumulasi lemak ektopik. Obesitas juga berhubungan dengan keparahan COVID-19 karena sifat tubuh yang mengalami inflamasi kronis. Dengan demikian, IMT dapat menjadi prediktor luaran klinis pasien COVID-19 yang kuat.[193]

5.4. Temuan pemeriksaan laboratorium pasien COVID-19

5.4.1. Pemeriksaan hematologi

Pemeriksaan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) memiliki perbedaan dan hubungan bermakna terhadap derajat keparahan dan luaran pasien COVID. Meta-analisis telah menunjukkan bahwa pasien COVID-19 derajat berat memiliki nilai *standardized mean difference* (SMD) sebesar 0,88 (95% CI = 0,72–1,04) dibandingkan dengan kelompok ringan-sedang dan temuan ini bersifat signifikan. Sementara itu, nilai SMD pada kelompok *non-survive* lebih tinggi dibandingkan kelompok *survive* dengan selisih 1,87 (95%CI = 1,25–2,49).[194] Temuan penelitian

di Ethiopia menunjukkan bahwa hasil analisis regresi logistik multivariat pasca pengaturan faktor perancu mendapati nilai NLR >9,47 dan 5,86 sebagai *cut-off* yang berhubungan bermakna dengan kematian di rumah sakit (AOR=4.73; 95% CI =1,19– 33,68; p< 0,02) dan keparahan penyakit COVID-19 (AOR=12,98; 95% CI = 3,85– 43,80; p=0.001).[195] Mekanismenya terkait limfopenia (ditampilkan pada pembahasan selanjutnya) yang didasari kemampuan SARS-CoV-2 untuk menginfeksi limfosit T melalui reseptor ACE2 dan protein *spike cluster of differentiation (*CD) 147. Hasilnya akan terjadi penurunan tingkat $CD4^+$, limfosit T $CD8^+$ dan peningkatan sel T regulator. Limfopenia bersamaan dengan proses produksi berlebih sitokin proinflamasi menyebabkan badai sitokin yang menimbulkan apoptosis limfositik lebih lanjut dan disfungsi multi-organ. Hal ini bermanifestasi dengan peningkatan NLR dan *platelet-lymphocyte ratio* (PLR) yang berhubungan dengan keparahan penyakit.[196]

Pemeriksaan leukosit dan *absolute lymphocyte count* (ALC) memiliki perbedaan bermakna terkait derajat keparahan dan luaran pasien. Hal ini dibuktikan pada penelitian yang menilai kadar leukosit dan limfosit berdasarkan kelompok keparahan non-kritis, kritis-*survive* dan kritis-*non-survive*, dimana limfosit terendah didapati pada kelompok kritis *non-survive* dengan perbedaan bermakna (p=0,001). Sementara, leukosit pada kelompok kritis lebih tinggi dibandingkan kelompok non-kritis (p=0,005).[197] Jumlah leukosit juga terbukti memiliki hubungan yang sangat baik dalam menentukan derajat keparahan COVID-19 dengan nilai AUC = 0,829 (p<0,001).[198] Peningkatan leukosit ini terkait dengan imbalans regulasi sistem imun, terutama dari aktivasi sistem imun melalui jalur *toll-like receptor*/TLR maupun mekanisme lainnya serta penurunan respon anti-inflamasi. Salah satu bentuk utamanya, yaitu badai sitokin terbukti menimbulkan efek buruk pada pejamu melalui inflamasi berlebih baik secara lokal maupun sistemik.[199]

5.4.2. Pemeriksaan hemostasis

Penelitian ini mendapati bahwa pemeriksaan hemostasis hanya menunjukkan perbedaan pada parameter *prothrombin time* (PT) dan fibrinogen

terkait derajat keparahan (p= 0.038; p=0,003) dan luaran (p=0,034; p=0,009) pasien COVID-19. Kelompok dengan keparahan berat-kritis memiliki beda median PT 0,8 detik dengan kelompok ringan-sedang. Sementara pemeriksaan fibrinogen memiliki beda median sebesar 80,5 mg/dL. Temuan pada meta-analisis menyatakan bahwa nilai PT pada kelompok dengan derajat keparahan berat akan lebih tinggi dibandingkan kelompok ringan (*standardized mean difference*/SMD =1,83; 95% CI = 1,55-2,11; p<0,001).[200] Sementara itu, nilai fibrinogen pada pasien COVID-19 derajat berat akan lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak termasuk kelompok berat (648,1 mg/dl vs 468,9 mg/dl; p = 0.001).[201] Selain itu, PT (12,9 detik vs. 12 detik; p=0<001)[202] dan fibrinogen (474 mg/dL vs. 403 mg/dL; p<0,001)[203] juga terbukti memiliki perbedaan terkait luaran pasien, dengan kadar yang lebih tinggi pada pasien *non-survive* dibandingkan kelompok *survive*. Terkait D-dimer yang didapatkan tidak bermakna baik pada luaran maupun derajat keparahan pasien COVID-19, peneliti mencoba menghitung ulang dengan *cutoff* berupa batas atas nilai referensi (> 0,5 μg/mL), namun didapati hasil yang sama, yaitu tidak bermakna pada sampel penelitian ini. Hal ini didasari adanya pengaruh komorbiditas sebagai faktor yang menyebabkan peningkatan kadar D-dimer, contohnya pada kasus keganasan. Peningkatan tersebut dapat terjadi bahkan sebelum COVID-19 mengenai pasien.[204]

5.4.3. Pemeriksaan serologi dan kimia klinik

Pemeriksaan fungsi ginjal mendapati adanya kadar ureum yang lebih tinggi berdasarkan keparahan dan luaran penyakit serta hubungan bermakna antara ureum dengan luaran dan keparahan kasus COVID-19. Pemeriksaan ureum telah menunjukkan signifikansi terkait hubungan dengan keparahan (p=0,006; r=0,152) serta luaran pasien (p<0,001; r=0,435).[205] Studi lain menunjukkan perbedaan kadar ureum secara bermakna, yaitu dengan median 47 mg/dL pada kelompok *non-survive* serta 35 mg/dL pada kelompok *survive* (p<0,001).[206] Penelitian lain yang mendasarkan pada temuan luaran serta perawatan di ICU menunjukkan bahwa pasien yang meninggal memiliki nilai ureum median 104 mg/dL, sementara yang dirawat di ICU sebesar 50 mg/dL. Temuan ini menunjukkan

perbedaan bermakna dengan pasien yang berhasil sembuh, yaitu pada median 30 mg/dL (p<0,001).[207]

Pemeriksaan serologi menunjukkan bahwa CRP ferritin, dan prokalsitonin memiliki perbedaan dan hubungan bermakna berdasarkan derajat keparahan dan luaran pasien COVID-19. Meta-analisis menunjukkan kadar CRP [WMD = 36,61 mg/L; 95% CI=24,40- 48.82 ; p < 0.001], prokalsitonin [WMD = 0,03 ng/mL; 95% CI = 0,00-0,06; p = 0,043] berbeda bermakna berdasarkan tingkat keparahan pasien dan lebih tinggi pada pasien dengan derajat keparahan berat.[208] Kadar CRP dan prokalsitonin pada kelompok yang meninggal juga berbeda bermakna dengan kelompok yang bertahan hidup (p<0,05).[209] Peningkatan kadar prokalsitonin (≥ 0,10 ng/mL) dan CRP (≥ 52,14 mg/L) semuanya meningkatkan risiko kematian dengan nilai HR 12,82 dan 12,30. Kedua pemeriksaan tersebut juga memiliki hubungan bermakna berdasarkan keparahan penyakit (p<0,001). CRP (p=0,001) juga dinyatakan sebagai salah satu faktor risiko utama dalam kejadian COVID-19 derajat berat.[210] Temuan serupa juga ditemukan terkait kadar ferritin yang lebih tinggi pada kelompok dengan derajat keparahan berat (551,95 ng/mL) dibandingkan tidak berat (222,88 ng/mL) (p=0,001).[211] Ferritin pada pasien yang meninggal jauh lebih tinggi dibandingkan pasien yang bertahan hidup (1096,4 ng/mL vs. 548,9 ng/mL; p=0,02).[212] Ferritin memiliki kemampuan prediksi mortalitas yang lebih baik dibandingkan prediksi keparahan pasien COVID-19 dengan nilai AUC 0,69 (vs. 0,66 untuk keparahan).[212]

Pemeriksaan fungsi hati yang meliputi enzim hati (AST dan ALT) serta albumin menunjukkan pola yang bertolak belakang. Pemeriksaan ALT berbeda bermakna berdasarkan keparahan pasien COVID-19. Hasil ini serupa dengan penelitian meta-analisis yang menggambarkan tingkat ALT lebih tinggi pada kelompok dengan keparahan berat (SMD = 2,72 ng/mL; 95% CI = 2,43-3.02; p<0,001).[200] Penilaian WMD AST pada peserta penelitian yang *survive* dan *non-survive* menunjukkan adanya perbedaan bermakna, yaitu 8,82 ng/mL (95% CI = 2,27-15,37; p < 0,01).[213] Hal serupa juga berlaku pada pemeriksaan albumin yang menunjukkan perbedaan bermakna terkait luaran pasien. Namun demikian, nilainya lebih rendah pada pasien kelompok *non-survive* dibandingkan *survive*.

Studi di Tiongkok, walaupun menunjukkan nilai albumin lebih tinggi dibandingkan penelitian ini, masih menunjukkan temuan yang sejalan. Pasien *non-survive* memiliki kadar albumin serum 30,5 g/L, sementara kelompok *survive* memiliki nilai albumin 37,6 g/L (p<0,001). Proporsi hipoalbuminemia juga jauh lebih tinggi pada kelompok *non-survive* (87,5% vs. 32,5% pada kelompok *survive* ; p<0,001.[214]

5.5. Kadar NETs berdasarkan derajat keparahan dan luaran pasien COVID-19

Pemeriksaan NETs pada penelitian ini, walaupun menunjukkan perbedaan secara klinis berdasarkan derajat keparahan (berat-kritis vs. Ringan-sedang = 8,21 ng/mL vs. 5,84 ng/mL) dan luaran pasien COVID-19 (*non-survive* vs. *survive* = 8,16 ng/mL vs. 5,94 ng/mL) tidak menunjukkan perbedaan berdasarkan analisis statistik (p>0,05). Temuan tersebut juga tidak signifikan terkait hubungan NETs dan derajat keparahan dan luaran kasus COVID-19. Studi menunjukkan bahwa NETosis dan keparahan COVID-19, sebagaimana diukur dengan nilai APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II, suatu indikator keparahan penyakit tidak menunjukkan hubungan bermakna (r^2 = 0,10; p=0,07). NETosis juga tidak berhubungan dengan nilai *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dan COVID-GRAM (skoring risiko penyakit kritis).[215]

Sementara itu, penelitian *multicenter* di Italia menunjukkan bahwa walaupun NETs (ditunjukkan citH3-DNA) memiliki hubungan kuat dengan keparahan penyakit COVID-19, baik dengan derajat sedang (p=0,02), berat (p<0,001), maupun kritis (p<0,001), nyatanya tidak ada hubungan bermakna antara NETs dengan kematian pasien (p=0,97).[216] Temuan penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Ng, dkk. Pada penelitian tersebut didapatkan kadar NETs yang diperiksa dengan H3Cit berbeda bermakna antara kelompok yang meninggal dan bertahan hidup. Perbedaan tersebut bisa saja disebabkan oleh perbedaan reagen yang digunakan. Pada penelitian ini menggunakan reagen H3Cit dari *Cayman Chemical* sementara penelitian Ng, dkk menggunakan reagen H3Cit dari *Abcam*.[21,217] Gangguan degradasi NETs juga dihubungkan oleh sejumlah faktor

yang meliputi aktivasi komplemen, auto antibodi anti-NET, dan inhibitor DNase1 alami, G-aktin. Pada respon akut akan ditandai induksi produksi G-aktin sebagai respon akut pasien COVID-19 berat yang mengalami gangguan degradasi NETs. Varian SARS-CoV-2 juga dapat memodulasi respon neutrofil terhadap infeksi dan jalur inflamasi yang terjadi. Gangguan degradasi NETs dapat meningkatkan kerusakan endotel, pembentukan thrombus, disfungsi organ, inflamasi, dan kondisi autoimun.[70]

Hal ini kemungkinan disebabkan karena sampel yang diambil berasal dari rumah sakit tipe A yang merupakan rumah sakit rujukan sehingga kemungkinan pasien sudah menjalani terapi di pusat pelayanan kesehatan, selain kemungkinan swamedikasi oleh pasien itu sendiri. Hal ini diperkuat regulasi pemerintah terkait COVD-19 yang menganjurkan penderita COVID-19 bergejala ringan dan sedang dapat melakukan isolasi mandiri tanpa harus dirawat.[146] Peranan terapi ini terbukti menurunkan kadar NETs, sebagaimana dideteksi pada pemberian tocilizumab (penurunan 1,6 kali lipat; p=0,0066), glukokortikoid (penurunan 1,2 kali lipat; p=0,00087), Omeprazole (penurunan 1,3 kali lipat; p<0,0001), antibiotik secara umum (penurunan 1,3 kali lipat; p<0,0001), levofloxacin (penurunan 1,76 kali lipat; p<0,0001).[218] Selain itu, interaksi NETs yang didasari sifatnya yang multifaktorial dan dapat pula dipengaruhi sejumlah penyakit baik infeksi, non-infeksi (termasuk autoimun), maupun kanker sebagaimana dialami oleh pasien pada penelitian ini.[86,219] Hal ini erat dengan kondisi sebagian besar pasien pada penelitian ini yang mempunyai komorbid (82%) yang dapat juga menyebabkan pelepasan NETs di sirkulasi selain disebabkan oleh COVID-19.

Perbedaan kadar NETs ini juga bisa disebabkan sampel pada penelitian Ng, dkk diambil pada awal masa pandemi (April 2020 – Juni 2020), sementara sampel pada penelitian diambil pada pertengahan masa pandemi (Juli 2021 – Agustus 2022).[21] Sehingga subyek pada penelitian ini kemungkinan sudah mempunyai antibodi baik secara buatan (vaksin) maupun alami (terpapar virus SARS CoV-2). Keadaan ini akan menyebabkan respons imun dan inflamasi yang ditimbulkan menjadi lebih ringan sehingga secara tidak langsung NETs yang dikeluarkan ke sirkulasi juga tidak banyak. Selain itu, jenis varian yang ada pada

periode penelitian ini sebagian besar adalah Omicron yang memang cenderung memberikan gejala yang lebih ringan walaupun lebih cepat menular (infeksius).

Penelitian lainnya oleh Ouwendijk, dkk.[126] menemukan kadar NETs jauh lebih meningkat pada sampel yang berasal dari saluran respiratorius bagian bawah dibandingkan dari darah pada pasien COVD-19. Hal ini dapat juga menjadi penyebab kadar NETs yang tidak terlalu tinggi pada penelitian ini namun kadar NETs yang ≥ 7,025 ng/mL tetap mempunyai risiko 1,13 kali meninggal dibandingkan dengan pasien yang kadar NETsnya < 7,025 ng/mL.

5.6. Pengembangan Skor Prognostik berdasarkan Faktor Risiko yang Diidentifikasi

Pada penelitian ini diperoleh 3 model yang telah dinilai secara kualitas. Kualitas dinilai dengan kalibrasi dan diskriminasi. Untuk Kalibrasi hanya model 2 dan 3 yang mempunyai nilai kalibrasi yang baik. Sementara itu, untuk penilaian nilai diskriminasi didapatkan nilai AUC yang kuat pada model 1 dan 2 namun sedang pada model 3. Ketiga model tersebut kemudian dicari titik potongnya.

Model 1 mempunyai nilai spesifisitas yang paling baik (86%), namun juga mempunyai nilai sensitivitas yang paling rendah (43%). Model 1 cukup baik bila akan digunakan untuk menentukan diagnosis namun kurang baik dalam hal skrining penyakit karena sensitivitasnya yang rendah. Selain itu, nilai kalibrasi model 1 *poor* ($p<0,05$) sehingga tidak memenuhi syarat untuk penilaian kualitas suatu model yang baik.

Model 3 dengan nilai *cutoff* ≥ 2 mempunyai spesifisitas yang kurang baik (31%) namun dengan sensitivitas tinggi (94%). Walaupun secara kualitas model 3 bisa dikategorikan baik dengan nilai kalibrasi p=0,709, namun nilai duga positif, nilai duga negatif, AUC (0,610) serta akurasi pada model 3 juga kurang memadai sehingga model 3 tidak dianggap cukup baik untuk digunakan.

Model 2 mempunyai kualitas yang baik dengan nilai kalibrasi p=0,921 dan AUC= 0,872. Pada titik potong ≥ 2 didapatkan sensitivitas 95% dan spesifisitas 51%, Nilai duga negatif yang paling tinggi dibandingkan model lain dan nilai

duga positif yang berada di antara kedua model memungkinkan model 2 sebagai model terpilih pada penelitian ini.

Berdasarkan penilaian kualitas model prognostik maka model 2 dianggap paling baik dengan pertimbangan selain mempunyai nilai kalibrasi dan diskriminasi yang baik, model ini juga mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan model 1 dan model 3. Dari sisi klinis, model 2 tidak membutuhkan biaya yang besar dan dapat dikerjakan di fasilitas kesehatan yang sederhana karena hanya membutuhkan anamnesis (terkait *onset*, komorbid gangguan imun), pemeriksaan fisik berupa kesadaran, laju pernafasan dan perhitungan saturasi oksigen sehingga akan mampu laksana. Karena kemampulaksanaan suatu model bergantung pada biaya, ketersediaan, kecepatan, dan kemampuan sumber daya manusia. Suatu model mungkin saja mempunyai kualitas prognostik yang baik, tetapi tidak mampu laksana karena biaya yang tinggi. Dibandingkan model 1, yang menambah pemeriksaan laboratorium prokalsitonin, maka dipastikan model ini tidak dapat diterapkan di rumah sakit tipe C maupun B. Karena pemeriksaan prokalsitonin jarang tersedia di rumah sakit tipe tersebut. Hal ini disebabkan harga pemeriksaan prokalsitonin cukup mahal dan permintaannya tidak banyak sehingga tidak efisien dan efektif bila rumah sakit menyiapkan pemeriksaan tersebut. Namun untuk rumah sakit yang kelas A atau menengah ke atas, maka model ini bisa diterapkan. Kemudian Model 2 diuji *confounding* dengan usia dan didapatkan usia mempengaruhi model 2 sehingga dilakukan *adjusted* model 2 dengan usia (model 2A). Didapatkan AUC model 2 lebih baik dari model 2 yang di-*adjusted* (2A) sehingga model 2 yang dipertimbangkan untuk penilaian lebih jauh. Dilakukan juga uji interaksi dengan variabel jenis kelamin, dan *onset* pada model 2. Didapatkan variabel *onset* berinteraksi dengan laju pernafasan sehingga dilakukan pengelompokkan model berdasarkan *onset* yaitu ≥ 7 hari dan 7 hari.

Pada dasarnya, nilai spesifitas dan sensitivitas memiliki hubungan yang berlawanan secara proporsional, yaitu peningkatan sensitivitas akan menurunkan spesifisitas, dan sebaliknya. Studi menunjukkan penambahan variabel (seperti model 1) akan meningkatkan spesifisitas. Hal ini ditunjukkan pada model prediksi

karsinoma sel renal (menggunakan tambahan pemeriksaan epigenetik dan klinikopatologi).[220] Di sisi lain, variabel yang lebih sederhana (seperti model 3) akan lebih sensitif karena lebih mudah menjaring pasien dalam model prediksinya. Namun demikian, spesifisitas tinggi akan meningkatkan angka negatif palsu, sementara positif palsu akan meningkat pada kasus sensitivitas tinggi.[221] Dengan demikian, pemilihan model yang optimal berada pada nilai antara kedua model tersebut, yaitu model 2.

Pengembangan skor sudah dilakukan oleh WHO melalui *International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium* (ISARIC) dan dikenal dengan *4C mortality.*[29] Skor mortalitas ini mencakup variabel usia, jenis kelamin, jumlah komorbiditas, kecepatan pernafasan, saturasi oksigen perifer, tingkat kesadaran, kadar urea dan *C-reactive protein* (CRP) (rentang skor 0– 21). Didapatkan pasien dengan skor lebih atau sama 15 mempunyai risiko mortalitas sebesar 62% dibandingkan pasien dengan skor tiga atau kurang yang hanya 1 %.

Penelitian lainnya dari Korea, memperkenalkan COVID-19 *prognosis score* (COPS).[27] Pada penelitian ini didapatkan terdapat enam parameter yang menentukan *survival rate* pasien COVID-19, yaitu usia tua, demensia, penyakit ginjal kronik, dispnoe, gangguan mental, dan *absolute lymphocyte count* (ALC) <1000/mm^3. Kemudian dikelompokkan ke 4 kelompok risiko, yaitu kelompok risiko rendah (*low-risk*) dengan skor 0-2, kelompok risiko sedang *(intermediate-risk*) dengan skor 3, kelompok risiko tinggi *(high-risk*) dengan skor 4 dan kelompok risiko sangat tinggi (*very high-risk*) dengan skor 5-7. Pada penelitian yang dilakukan oleh Cho, dkk didapatkan *Area under Curve* (AUC) untuk memprediksi kematian dalam 14 hari dan dalam 28 hari adalah sebesar 0,918 dan 0,896.[162]

Sementara itu, Shang, dkk (China)[28] mengembangkan skor yang dikenal dengan *scoring system* of COVID-19 (CSS). CSS menilai variabel usia tua, penyakit jantung koroner, persentase limfosit, prokalsitonin dan D-dimer sebagai faktor independen kematian pasien. Shang, dkk kemudian membagi pasien menjadi dua kelompok yaitu kelompok risiko rendah (skor 0-2) dan kelompok risiko tinggi (skor >2). Dari tiga penelitian tersebut, didapatkan perbedaan faktor

risiko yang berperan pada kematian pasien di berbagai negara, hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan populasi penelitian.

Di Indonesia, Penelitian yang dilakukan oleh Saldi, dkk[222] secara multisenter mendapatkan suatu skor prognostik yang mencakup 8 variabel prediktor, yaitu usia, penyakit ginjal kronik, penyakit paru obstruktif, lemah, dispnu, perubahan kesadaran, NLR ≥ 5,8 dan keadaan kritis. Dengan titik potong skor sebesar 6 diperoleh AUC 0.847, sensitivitas 76,3% dan spesifisitas 78,2%. Variabel prediktor pada penelitian Saldi berbeda dengan variabel prediktor yang diperoleh pada penelitian ini. Perbedaan ini disebabkan perbedaan populasi penelitian. Penelitian Saldi menggunakan sampel pada periode Juli 2020 – Januari 2021. Sementara pada penelitian ini menggunakan sampel pada periode Juli 2021 – Agustus 2022. Perbedaan periode tersebut menyebabkan perbedaan varian COVID-19 sehingga memberikan perbedaan gambaran klinis pasien penelitian. Selain itu, Pada awal pandemik, pemerintah mewajibkan pasien COVID-19 dengan gejala ringan maupun tanpa gejala akan tetap dirawat supaya dapat dikarantina untuk mencegah penularan. Namun regulasi tersebut berubah pada tahun kedua COVID-19, seiring dengan makin banyaknya pasien COVID-19 menyebabkan penuhnya tempat tidur untuk perawatan pasien di rumah sakit. Sehingga pemerintah mengubah regulasi dengan menganjurkan pasien COVID-19 yang tanpa gejala dan ringan untuk melakukan isolasi mandiri sendiri di rumah masing-masing. Hal ini menyebabkan hanya pasien COVID-19 bergejala berat yang datang ke rumah sakit sehingga memberikan gambaran klinis yang cenderung lebih berat. Belum adanya program vaksinasi COVID-19 pada awal pandemik juga menjadi pertimbangan perbedaan klinis populasi yang diteliti. Penelitian terkait status vaksinasi menunjukkan bahwa pasca vaksinasi akan terbentuk respon imunitas yang kuat dan bertahan lama, terutama bila peserta sudah mendapatkan dosis *booster*. Hal ini dapat terlihat dari efektivitas vaksinasi dalam membentuk antibody penetralisir termasuk untuk menghadapi varian Omicron SARS-CoV-2.[223] Peningkatan antibodi plasma anti-RBD juga dibuktikan dalam penelitian dan vaksinasi akan meningkatkan pembentukan antibodi memori pasca infeksi.[224]

Penelitian ini menggunakan sampel pada saat puncaknya COVID-19 varian Delta dan varian Omicron. Dengan sebaran subyek periode varian Delta sebesar 46 orang dan subyek periode varian Omicron sebesar 99 orang. Dengan mengikutsertakan subyek dari varian yang berbeda, diharapkan skor ini dapat digeneralisasikan pada berbagai varian. Untuk memastikan apakah model prediktor yang diperoleh tidak memberikan perbedaan baik untuk varian Delta maupun Omicron, peneliti melakukan uji proporsi dua sampel pada model 2 dan didapatkan p sebesar 0.527 (> 0,05) yang berarti tidak ditemukan perbedaan bermakna penggunaan model 2 baik untuk subyek dengan varian Delta maupun Omicron. Sehingga model 2 dapat diterapkan pada kedua varian tersebut tanpa perbedaan berarti. Pengujian tersebut juga dilakukan pada model prognostik 1 dan 3 dengan hasil p sebesar 0,404 dan 0,096. Dengan demikian, ketiga model prognostik dapat diterapkan pada varian Delta dan Omicron tanpa ada perbedaan berarti.

Enam variabel yang dijadikan model pada penelitian ini adalah usia, kesadaran, gangguan imun, saturasi oksigen, laju pernafasan, dan *onset* penyakit. Temuan meta-analisis menunjukkan bahwa pasien lansia mengalami peningkatan risiko kematian akibat COVID-19 dengan *pooled hazard ratio* (pHR) sebesar 1,31 (95% CI = 1,11–1,51).[157] Sesak nafas saat kedatangan pasien merupakan salah satu penanda utama yang dikaitkan dengan kematian berdasarkan hasil meta-analisis pada 2.091 pasien (OR = 4,34; 95% CI = 2,68–7,05; p < 0,001).[174] Studi kohort di Serbia menunjukkan bahwa seluruh variabel yang dibahas berhubungan erat dengan kematian, yaitu gangguan neurologis (p=0,032) dan saturasi oksigen rendah.[225] Sementara itu, temuan terkait imunodefisiensi (contoh: autoimun, HIV/AIDS) menunjukan hasil yang berseberangan karena sejumlah studi menyatakan terjadi peningkatan risiko infeksi dan kematian akibat COVID-19, namun studi lain menyatakan imunodefisiensi dikaitkan dengan penurunan respon imun dan pencegahan kerusakan organ lebih lanjut, walaupun keterkaitan dengan komorbiditas lain seperti DM, hipertensi, penyakit jantung koroner, penyakit ginjal tahap akhir, riwayat infeksi saluran pernafasan bawah dan faktor demografik seperti usia lanjut dan obesitas harus diperhitungkan lebih lanjut.[226]

Sementara itu, *onset* dapat turut mendorong kematian dan menjadi salah satu faktor prognostik kuat. Pasien dengan jarak *onset* dan kunjungan ke IGD yang lebih singkat cenderung memiliki luaran lebih buruk. Selain itu, *onset* dapat memiliki efek kombinasi dengan pemeriksaan laboratorium dan radiologis.[227] Pada dasarnya, model mortalitas yang ditemukan pada penelitian ini memiliki perbedaan dengan berbagai model yang telah dipublikasikan sebelumnya, walaupun secara umum terdiri atas status komorbiditas, gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Saturasi oksigen paling sering digunakan (delapan model), diikuti gangguan imun (tujuh model), sesak nafas (empat model), penyakit serebrovaskular (tiga model), *onset* (satu model), serta tingkat kesadaran (satu model). Nilai AUC pada penelitian ini (kisaran tiga model: 0,595-0,816) dapat digolongkan cukup baik dengan 2 model masuk dalam nilai rentang AUC pasca validasi kohort dari sejumlah penelitian terdahulu (AUC: 0,74-0,98).[228]

Keterbatasan pada penelitian ini dikaitkan dengan penanganan pasien COVID-19 yang dapat mengubah status validitas internal. Kemungkinan besar sebagian subyek penelitian sudah mendapatkan pengobatan baik secara mandiri atau dari RS lain saat awal perawatan sehingga akan menimbulkan variasi yang besar karena RSMH merupakan rumah sakit tersier/rujukan dari rumah sakit lain disekitarnya. Adanya variasi pengobatan yang besar tersebut akan memberikan dan mempengaruhi nilai/data variabel pada penelitian ini sehingga akan mempengaruhi hasil dari penelitian ini. Selain itu, anamnesis yang berasal dari jawaban pasien secara subjektif dapat memberikan bias berupa *recall bias* akibat keterbatasan ingatan maupun *selection bias* akibat tidak adanya randomisasi.[229,230] Adanya fenomena *happy hypoxia* pada COVID-19 menyebabkan kunjungan pasien yang lebih lambat ke pelayanan kesehatan bahkan menyebabkan kondisi pasien yang tiba-tiba memburuk karena gejala penyakit tidak disadari oleh pasien sehingga mengkaburkan *onset* penyakit pasien. Keadaan ini akan mempengaruhi status pemeriksaan pasien, termasuk pemeriksaan laboratorium yang sangat tergantung *onset* penyakit seperti CRP, NLR, IL-2, IL-6, TNF-α, prokalsitonin, ferritin, laktat dehydrogenase (LDH), dan kreatin kinase.[231–233]

BAB VI
SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Simpulan

1. Varian SARS CoV-2 yang ditemukan di RSMH pada Bulan Juli – Agustus 2021 adalah varian Delta dengan 4 *lineage*, yang didominasi AY.23 diikuti AY.24, B.1617.2 dan AY.62.
2. Sebagian besar subyek penelitian berusia > 45 tahun dengan median 54 tahun; berjenis kelamin perempuan; mempunyai komorbid (terutama hipertensi, penyakit ginjal, penyakit jantung dan diabetes mellitus); bergejala batuk dan sesak; mempunyai tekanan disatolik tinggi, penurunan kesadaran dan berat badan lebih; dengan waktu protrombin memanjang, kadar fibrinogen, D-dimer, ferritin, prokalsitonin yang tinggi disertai penurunan kadar albumin.
3. Median kadar NETs kelompok COVID-19 berat-kritis lebih tinggi dari kelompok ringan-sedang namun perbedaan tersebut tidak bermakna.
4. Median kadar NETs kelompok COVID-19 yang meninggal lebih tinggi dari kelompok yang bertahan hidup namun perbedaan tersebut tidak bermakna.
5. Kelompok COVID-19 dengan kadar NETs ≥ 7,025 ng/mL berisiko 1,13 kali kemungkinan untuk meninggal dibandingkan dengan kelompok dengan kadar NETs < 7,025 ng/mL, namun perbedaan ini tidak bermakna.
6. Gejala klinis batuk, sesak; adanya komorbid gangguan imun, CVD; penurunan kesadaran, *onset* ≥ 7 hari, saturasi oksigen <95%, tekanan darah diastolik ≥ 80 mg/Hg; disertai hitung leukosit ≥11.040 sel/uL, NLR ≥8,35, kadar ureum ≥35 mg/dL, kadar CRP ≥ 65,1 mg/L, kadar ferritin ≥ 786,45 ng/mL dan kadar prokalsitonin ≥ 0,375 ng/mL mempengaruhi *survival rate* pasien COVID-19 secara bermakna.
7. Didapatkan tiga model prognosis, namun, dari ketiga model tersebut, Model 2 dengan variabel prediktor berupa adanya usia ≥ 65 tahun, komorbid gangguan imun, penurunan kesadaran, peningkatan laju pernafasan > 24 kali/menit, dan saturasi oksigen < 95% merupakan model terbaik. Pada sistem skoring, model distratifikasikan untuk onset ≥ 7 hari dan < 7 hari.

6.2. Saran

1. Penelitian lanjut secara *multicenter* untuk menvalidasi model prognosis perlu dilakukan untuk memastikan model tersebut dapat digunakan secara luas dalam praktik sehari-hari.
2. Beberapa model lain yang diperoleh seperti model 3 dapat dipertimbangkan untuk penggunaannya pada tempat yang jauh dari akses fasilitas kesehatan sehingga pasien cepat ditindaklanjuti.
3. Pengikutsertaan variabel tambahan lain seperti hasil pemeriksaan radiologis, baik berupa foto polos maupun CT *Scan* dalam model prognosis.
4. Homogenisasi terkait hal-hal yang dapat mempengaruhi penelitian seperti pengobatan pasien perlu dilakukan pada penelitian selanjutnya sehingga mengurangi kemungkinan bias pada penelitian ini.
5. Kadar NETs yang tidak berbeda bermakna memberikan dasar perlunya pemeriksaan NETs yang berulang secara serial sehingga dapat menilai kinetika kadar NETs yang dikaitkan dengan onset dan luaran pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tomar B, Anders H-J, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. Cells. 2020;9(6):1383.
2. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID - 19 based on current evidence. J Med Virol. 2020;92(6):548–51.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 4]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
4. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020;217(6):e20200652.
5. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. EBioMedicine. 2020;58:102925.
6. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science (80-). 2004;303(5663):1532–5.
7. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? J Cell Biol. 2012;198(5):773–83.
8. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. Trends Immunol. 2009;30(11):513–21.
9. Mozzini C, Girelli D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? Thromb Res. 2020;191:26–7.
10. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. J Exp Med. 2020;217(12):e20201129.
11. Schönrich G, Raftery MJ. Neutrophil extracellular traps go viral. Front Immunol. 2016;7:366.

12. Middleton EA, He X-Y, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Blood. 2020;136(10):1169–79.
13. Li M, Lin C, Leso A, Nefedova Y. Quantification of Citrullinated Histone H3 Bound DNA for Detection of Neutrophil Extracellular Traps. Cancers (Basel). 2020 Nov;12(11).
14. Yaqinuddin A, Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL-1β/neutrophil extracellular traps feedback loop. Med Hypotheses. 2020;143:109906.
15. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI insight. 2020;5(11):e138999.
16. Hahn J, Knopf J, Maueroder C, Kienhofer D, Leppkes M, Herrmann M. Neutrophils and neutrophil extracellular traps orchestrate initiation and resolution of inflammation. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(4 Suppl 98):6–8.
17. Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19. Front Immunol. 2020;11:2063.
18. Iba T, Hashiguchi N, Nagaoka I, Tabe Y, Murai M. Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation. J intensive care. 2013;1(1):13.
19. Radermecker C, Detrembleur N, Guiot J, Cavalier E, Henket M, D'Emal C, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. J Exp Med. 2020;217(12):e20201012.
20. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. Circulation. 2020;142(12):1176–89.
21. Ng H, Havervall S, Rosell A, Aguilera K, Parv K, Von Meijenfeldt FA, et

al. Circulating markers of neutrophil extracellular traps are of prognostic value in patients with COVID-19. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(2):988–94.

22. Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, Giangiarulo TC de SC, Dos Reis MC, de Castro GMM, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). Sci Rep. 2020;10(1):19630.
23. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. J Clin Invest. 2020;130(11):6151–7.
24. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. J Thromb Thrombolysis. 2021;51(2):446–53.
25. Busch MH, Timmermans SA, Nagy M, Visser M, Huckriede J, Aendekerk JP, et al. Neutrophils and contact activation of coagulation as potential drivers of COVID-19. Circulation. 2020;142(18):1787–90.
26. Janiuk K, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs Formation in COVID-19. Cells. 2021;10(1):151.
27. Lee D-G. Prognosis Score System to Predict Survival for COVID-19 Cases: a Korean Nationwide Cohort Study. J Med Internet Res. 2021;23(2):e26257.
28. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. EClinicalMedicine. 2020;24:100426.
29. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. BMJ. 2020;370:m3339.
30. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Coronavirus Disease 2019 Global Map [Internet].

Coronavirus Resource Center. 2021 [cited 2021 Nov 24]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html

31. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Peta Sebaran [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 4]. Available from: https://covid19.go.id/peta-sebaran
32. Widhani A, Rengganis I, Susanto AJ, Surachmanto EE, Hasibuan AS, Fetarayani D, et al. Factors Related to Knowledge, Perception, and Practices Towards COVID-19 Among Patients with Autoimmune Diseases: A Multicenter Online Survey. Acta Med Indones. 2020;52(3):214–26.
33. Rozaliyani A, Savitri AI, Setianingrum F, Shelly TN, Ratnasari V, Kuswindarti R, et al. Factors Associated with Death in COVID-19 Patients in Jakarta, Indonesia: An Epidemiological Study. Acta Med Indones. 2020;52(3):246–54.
34. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020;55(5):2000547.
35. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):1–11.
36. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. Eur Respir J. 2020;55(5):2000524.
37. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2690.
38. Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Corona virus disease 2019. J Respirologi Indones. 2020;40(2):119–29.
39. Allegra A, Di Gioacchino M, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S. Immunopathology of SARS-CoV-2 infection: immune cells and mediators,

prognostic factors, and immune-therapeutic implications. Int J Mol Sci. 2020;21(13):4782.

40. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. 2020;10(2):102–8.
41. Beyer DK, Forero A. Mechanisms of Antiviral Immune Evasion of SARS-CoV-2. J Mol Biol. 2022;434(6):167265.
42. Molaei S, Dadkhah M, Asghariazar V, Karami C, Safarzadeh E. The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. Int Immunopharmacol. 2021;92:107051.
43. Burhan E, Isbaniah F, Susanto AD, Yoga T, Aditama, Soedarsono, et al. Pneumonia Covid-19: Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.
44. Sugihantono A, Burhan E, Samuedro E, Aryati, Rinawati W, Sitompul PA, et al. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disesase. Revisi 5. Aziza L, Aqmarina A, Ihsan M, editors. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
45. Zayed RA, Omran D, Zayed AA. COVID-19 clinical and laboratory diagnosis overview. J Egypt Public Health Assoc. 2021;96(1):1–5.
46. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1063–9.
47. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1095–9.
48. Peng J, Qi D, Yuan G, Deng X, Mei Y, Feng L, et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. J Clin Lab Anal. 2020;34(10):e23475.
49. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. J Osteopath Med. 2020;120(8):504–8.
50. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical

implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. Thromb Res. 2020;192:3–8.

51. Zhao M, Wang M, Zhang J, Gu J, Zhang P, Xu Y, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages. Aging (Albany NY). 2020;12(11):10070.
52. Devreese KMJ. COVID-19–related laboratory coagulation findings. Int J Lab Hematol. 2021;43:36–42.
53. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Engl J Med. 2017;377(12):1177–87.
54. Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M. Hemostatic abnormalities in COVID-19: an update. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020;1–11.
55. Hueston L, Kok J, Guibone A, McDonald D, Hone G, Goodwin J, et al. The antibody response to SARS-CoV-2 infection. Open forum Infect Dis. 2020;7(9):ofaa387.
56. Ahmad T, Chaudhuri R, Joshi MC, Almatroudi A, Rahmani AH, Ali SM. COVID-19: The emerging immunopathological determinants for recovery or death. Front Microbiol. 2020;11:2815.
57. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: interim guidance, 6 October 2021 [Internet]. World Health Organization; 2021 [cited 2021 Dec 4]. p. 1–20. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays
58. Bruemmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, et al. The accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: a living systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2021;18(10):e1003825.
59. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. Nat Mater. 2021;20(5):593–605.
60. Chakraborty D, Agrawal A, Maiti S. Rapid identification and tracking of

SARS-CoV-2 variants of concern. Lancet. 2021;397(10282):1346–7.

61. Harper H, Burridge A, Winfield M, Finn A, Davidson A, Matthews D, et al. Detecting SARS-CoV-2 variants with SNP genotyping. PLoS One. 2021;16(2):e0243185.
62. European Centre for Disease Prevention and Control. Sequencing of SARS-CoV-2: first update [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Sequencing-of-SARS-CoV-2-first-update.pdf
63. World Health Organization. Methods for the detection and identification of SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340067/WHO-EURO-2021-2148-41903-57493-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
64. Lembaga Biologi Molekuler Eijkman. Penelitian Whole Genome Sequencing SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Available from: http://covid19.eijkman.go.id/capaian-kinerja/sars-cov-2-wgs/
65. Cahyani I, Putro EW, Ridwanuloh AM, Wibowo S, Hariyatun H, Syahputra G, et al. Genome Profiling of SARS-CoV-2 in Indonesia, ASEAN and the Neighbouring East Asian Countries: Features, Challenges and Achievements. Viruses. 2022;14(4):778.
66. Lagadinou M, Salomou E, Zareifopoulos N, Marangos M, Gogos C, Velissaris D. Prognosis of COVID-19: changes in laboratory parameters. Le Infez Med. 2020;28(Suppl. 1):89–95.
67. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. Med Clin (Barc). 2020;155(4):143–51.
68. Liu Y, Cai J, Wang C, Jin J, Qu L. Incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021;
69. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al.

Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol. 2007;176(2):231–41.

70. Lu T, Kobayashi SD, Quinn MT, Deleo FR. A NET Outcome. Front Immunol. 2012;3:365.
71. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2014;9:181–218.
72. Hasler P, Giaglis S, Hahn S. Neutrophil extracellular traps in health and disease. Swiss Med Wkly. 2016;146(4142).
73. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) - Formation and implications. Acta Biochim Pol. 2013;60(3):277–84.
74. Liu F-C, Chuang Y-H, Tsai Y-F, Yu H-P. Role of neutrophil extracellular traps following injury. Shock. 2014;41(6):491–8.
75. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. J Innate Immun. 2018;10(5–6):414–21.
76. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil Extracellular Traps: Double-Edged Swords of Innate Immunity. J Immunol. 2012;189(6):2689–95.
77. Hamaguchi S, Hirose T, Matsumoto N, Akeda Y, Irisawa T, Seki M, et al. Neutrophil extracellular traps in bronchial aspirates: a quantitative analysis. Eur Respir J. 2014;43(6):1709–18.
78. Dąbrowska D, Jabłońska E, Garley M, Ratajczak-Wrona W, Iwaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. Scand J Immunol. 2016;84(6):317–22.
79. Silk E, Zhao H, Weng H, Ma D. The role of extracellular histone in organ injury. Cell Death Dis. 2017;8(5):e2812.
80. Wartha F, Beiter K, Normark S, Henriques-Normark B. Neutrophil extracellular traps: casting the NET over pathogenesis. Curr Opin Microbiol. 2007;10(1):52–6.
81. Wang Y, Liu Y. Neutrophil-Induced Liver Injury and Interactions Between Neutrophils and Liver Sinusoidal Endothelial Cells. Inflammation. 2021;44(4):1246–62.
82. Lauková L, Konečná B. NETosis − Dr. Jekyll and Mr. Hyde in

inflammation. J Appl Biomed. 2018;16(1):1–9.

83. Leben R, Ostendorf L, Van Koppen S, Rakhymzhan A, Hauser AE, Radbruch H, et al. Phasor-based endogenous NAD (P) H fluorescence lifetime imaging unravels specific enzymatic activity of neutrophil granulocytes preceding NETosis. Int J Mol Sci. 2018;19(4):1018.
84. Neeli I, Khan SN, Radic M. Histone deimination as a response to inflammatory stimuli in neutrophils. J Immunol. 2008;180(3):1895–902.
85. Goldmann O, Medina E. The expanding world of extracellular traps: not only neutrophils but much more. Front Immunol. 2013;3:420.
86. Liana P, Murti K, Hafy Z, Liberty IA, Umar TP. Neutrophil Extracellular Traps and Its Correlation with Several Pathological Conditions: Prosperities and Deleterious Implications. Mol Cell Biomed Sci. 2022;6(1):1–11.
87. Kumar V, Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. Int Immunopharmacol. 2010;10(11):1325–34.
88. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview. Front Immunol. 2017;8:81.
89. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. Front Immunol. 2016;7:302.
90. Branzk N, Papayannopoulos V. Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. Semin Immunopathol. 2013;35(4):513–30.
91. Leshner M, Wang S, Lewis C, Zheng H, Chen XA, Santy L, et al. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures. Front Immunol. 2012;3:307.
92. Kipen HM, Laskin DL. NETs: a new biomarker of traffic-related air pollution exposure: are they ready to catch fish? Eur Respir J. 2020;55:2000305.

93. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. Nat Med. 2017;23(3):279–87.
94. Tatsiy O, McDonald PP. Physiological stimuli induce PAD4-dependent, ROS-independent NETosis, with early and late events controlled by discrete signaling pathways. Front Immunol. 2018;9:2036.
95. Kasprzycka W, Homa-Mlak I, Mlak R, Malecka-Massalska T. Direct and indirect methods of evaluating the NETosis process. J Pre-Clinical Clin Res. 2019;13(1).
96. de Buhr N, von Köckritz-Blickwede M. How neutrophil extracellular traps become visible. J Immunol Res. 2016;2016:4604713.
97. Pérez-Sánchez C, Ruiz-Limón P, Aguirre MA, Jiménez-Gómez Y, Arias-De La Rosa I, Ábalos-Aguilera MC, et al. Diagnostic potential of NETosis-derived products for disease activity, atherosclerosis and therapeutic effectiveness in Rheumatoid Arthritis patients. J Autoimmun. 2017;82:31–40.
98. Coelho LP, Pato C, Friaes A, Neumann A, von Köckritz-Blickwede M, Ramirez M, et al. Automatic determination of NET (neutrophil extracellular traps) coverage in fluorescent microscopy images. Bioinformatics. 2015;31(14):2364–70.
99. Giaglis S, Hahn S, Hasler P. "The NET Outcome": are neutrophil extracellular traps of any relevance to the pathophysiology of autoimmune disorders in childhood? Front Pediatr. 2016;4:97.
100. Gavillet M, Martinod K, Renella R, Harris C, Shapiro NI, Wagner DD, et al. Flow cytometric assay for direct quantification of neutrophil extracellular traps in blood samples. Am J Hematol. 2015;90(12):1155–8.
101. Lee KH, Cavanaugh L, Leung H, Yan F, Ahmadi Z, Chong BH, et al. Quantification of NETs-associated markers by flow cytometry and serum assays in patients with thrombosis and sepsis. Int J Lab Hematol. 2018;40(4):392–9.
102. Zhao W, Fogg DK, Kaplan MJ. A novel image-based quantitative method for the characterization of NETosis. J Immunol Methods. 2015;423:104–

10.

103. Schneck E, Mallek F, Schiederich J, Kramer E, Markmann M, Hecker M, et al. Flow Cytometry-Based Quantification of Neutrophil Extracellular Traps Shows an Association with Hypercoagulation in Septic Shock and Hypocoagulation in Postsurgical Systemic Inflammation—A Proof-of-Concept Study. J Clin Med. 2020;9(1):174.
104. Gupta S, Chan DW, Zaal KJ, Kaplan MJ. A high-throughput real-time imaging technique to quantify NETosis and distinguish mechanisms of cell death in human neutrophils. J Immunol. 2018;200(2):869–79.
105. Bach M, Moon J, Moore R, Pan T, Nelson JL, Lood C. A neutrophil activation biomarker panel in prognosis and monitoring of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):47–56.
106. Masuda S, Nakazawa D, Shida H, Miyoshi A, Kusunoki Y, Tomaru U, et al. NETosis markers: quest for specific, objective, and quantitative markers. Clin Chim Acta. 2016;459:89–93.
107. Tillack K, Breiden P, Martin R, Sospedra M. T lymphocyte priming by neutrophil extracellular traps links innate and adaptive immune responses. J Immunol. 2012;188(7):3150–9.
108. Mitsios A, Arampatzioglou A, Arelaki S, Mitroulis I, Ritis K. NETopathies? Unraveling the dark side of old diseases through neutrophils. Front Immunol. 2017;7:678.
109. Meng W, Paunel-Görgülü A, Flohé S, Witte I, Schädel-Höpfner M, Windolf J, et al. Deoxyribonuclease is a potential counter regulator of aberrant neutrophil extracellular traps formation after major trauma. Mediators Inflamm. 2012;2012:149560.
110. Yousefi S, Simon D, Stojkov D, Karsonova A, Karaulov A, Simon H-U. In vivo evidence for extracellular DNA trap formation. Cell Death Dis. 2020;11(4):1–15.
111. Lögters T, Margraf S, Altrichter J, Cinatl J, Mitzner S, Windolf J, et al. The clinical value of neutrophil extracellular traps. Med Microbiol Immunol. 2009;198(4):211–9.

112. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? JAMA Intern Med. 2020;180(9):1152–4.
113. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. Front Immunol. 2020;11:1708.
114. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother cancer. 2018;6(1):56.
115. Shi Y, Zhang S, Fan L, Sun T. What Motivates Medical Students to Engage in Volunteer Behavior During the COVID-19 Outbreak? A Large Cross-Sectional Survey. Front Psychol. 2020;11:569765.
116. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.
117. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. China Medical Treatment Expert Group for C: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20.
118. Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, De Smet F, Humblet-Baron S, Martinod K, et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. Nat Commun. 2021;12(1):4117.
119. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity. 2020;52(6):910–41.
120. Cui S-N, Tan H-Y, Fan G-C. Immunopathological roles of neutrophils in virus infection and COVID-19. Shock. 2021;56(3):345.
121. Le Joncour A, Biard L, Vautier M, Bugaut H, Mekinian A, Maalouf G, et al. Neutrophil–Platelet and Monocyte–Platelet Aggregates in COVID-19 Patients. Thromb Haemost. 2020;120(12):1733–5.
122. Fernández-Pérez MP, Águila S, Reguilón-Gallego L, de los Reyes-García AM, Miñano A, Bravo-Pérez C, et al. Neutrophil extracellular traps and

von Willebrand factor are allies that negatively influence COVID-19 outcomes. Clin Transl Med. 2021;11:e268.

123. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061–9.
124. Teluguakula N. Neutrophils Set Extracellular Traps to Injure Lungs in Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis. 2021;223(9):1503–5.
125. Jing H, Chen X, Zhang S, Liu H, Zhang C, Du J, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs): the role of inflammation and coagulation in COVID-19. Am J Transl Res. 2021;13(8):8575.
126. Ouwendijk WJD, Raadsen MP, van Kampen JJA, Verdijk RM, von der Thusen JH, Guo L, et al. High levels of neutrophil extracellular traps persist in the lower respiratory tract of critically ill patients with coronavirus disease 2019. J Infect Dis. 2021;223(9):1512–21.
127. Huckriede J, Anderberg SB, Morales A, de Vries F, Hultström M, Bergqvist A, et al. Evolution of NETosis markers and DAMPs have prognostic value in critically ill COVID-19 patients. Sci Rep. 2021;11(1):15701.
128. Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. Blood, J Am Soc Hematol. 2012;120(6):1157–64.
129. Cavalier E, Guiot J, Lechner K, Dutsch A, Eccleston M, Herzog M, et al. Circulating nucleosomes as potential markers to monitor COVID-19 disease progression. Front Mol Biosci. 2021;8:600881.
130. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–81.
131. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Hear

lung Transplant. 2020;39(5):405.

132. Bouzid A, Uthman AT, Al-Rawi NN, Al-Rawi NH. Neutrophil Extracellular Traps in Coronavirus Infection: Interaction Network Analysis. Syst Rev Pharm. 2020;11(11):1091–101.
133. Aguilar RB, Hardigan P, Mayi B, Sider D, Piotrkowski J, Mehta JP, et al. Current understanding of COVID-19 clinical course and investigational treatments. Front Med. 2020;7:638.
134. Hazeldine J, Lord JM. Neutrophils and COVID-19: Active Participants and Rational Therapeutic Targets. Front Immunol. 2021;12:2097.
135. Mastellos DC, da Silva BGPP, Fonseca BAL, Fonseca NP, Auxiliadora-Martins M, Mastaglio S, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy. Clin Immunol. 2020;220:108598.
136. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(12):1578–89.
137. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! Eur Respir J. 2020;56(1):2001608.
138. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. Science. 2017;358(6367):1202–6.
139. Blasco A, Coronado M-J, Hernández-Terciado F, Martín P, Royuela A, Ramil E, et al. Assessment of Neutrophil Extracellular Traps in Coronary Thrombus of a Case Series of Patients With COVID-19 and Myocardial Infarction. JAMA Cardiol. 2020;6(4):1–6.
140. Gillot C, Favresse J, Mullier F, Lecompte T, Dogné J-M, Douxfils J. NETosis and the immune system in COVID-19: mechanisms and potential treatments. Front Pharmacol. 2021;12:708302.
141. Thierry AR, Roch B. Neutrophil Extracellular Traps and By-Products Play a Key Role in COVID-19: Pathogenesis, Risk Factors, and Therapy. J Clin Med. 2020;9(9):2942.
142. Thierry AR. Anti-protease Treatments Targeting Plasmin(ogen) and

Neutrophil Elastase May Be Beneficial in Fighting COVID-19. Physiol Rev. 2020;100(4):1597–8.

143. Strich JR, Ramos-Benitez MJ, Randazzo D, Stein SR, Babyak A, Davey RT, et al. Fostamatinib Inhibits Neutrophils Extracellular Traps Induced by COVID-19 Patient Plasma: A Potential Therapeutic. J Infect Dis. 2021;223(6):981–4.
144. Zhang Y, Han K, Du C, Li R, Liu J, Zeng H, et al. Carboxypeptidase B blocks ex vivo activation of the anaphylatoxin-neutrophil extracellular trap axis in neutrophils from COVID-19 patients. Crit Care. 2021;25(1):51.
145. Simka M. Is digital necrosis in COVID-19 caused by neutrophil extracellular traps: Potential therapeutic strategies. Med Hypotheses. 2021;156:110684.
146. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19. 4th ed. Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, et al., editors. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia/Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia/Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia/Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia/Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2022.
147. Azami NAM, Perera D, Thayan R, AbuBakar S, Sam I-C, Salleh MZ, et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Malaysia: displacement of B. 1.617. 2 with AY lineages as the dominant Delta variants and the introduction of Omicron during the fourth epidemic wave. Int J Infect Dis. 2022;125:216–26.
148. Taboada B, Zárate S, García-López R, Muñoz-Medina JE, Sanchez-Flores A, Herrera-Estrella A, et al. Dominance of Three Sublineages of the SARS-CoV-2 Delta Variant in Mexico. Viruses. 2022;14(6):1165.
149. Yeung PS-W, Wang H, Sibai M, Solis D, Yamamoto F, Iwai N, et al. Evaluation of a Rapid and Accessible Reverse Transcription-Quantitative PCR Approach for SARS-CoV-2 Variant of Concern Identification. J Clin Microbiol. 2022;60(5):e0017822.

150. Goldstein JR, Lee RD. Demographic perspectives on the mortality of COVID-19 and other epidemics. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(36):22035–41.
151. Aburto JM, Villavicencio F, Basellini U, Kjærgaard S, Vaupel JW. Dynamics of life expectancy and life span equality. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(10):5250–9.
152. Solomon S, Hochman S, Sheikh R. The impact of age, sex, and race on the association of risk factors and mortality in COVID-19 patients. J Infect Dis Epidemiol. 2021;7(6):215.
153. Elo IT, Luck A, Stokes AC, Hempstead K, Xie W, Preston SH. Evaluation of Age Patterns of COVID-19 Mortality by Race and Ethnicity From March 2020 to October 2021 in the US. JAMA Netw Open. 2022;5(5):e2212686–e2212686.
154. Sitorus RJ, Antara NY, Elviani R, Ahmad Z, Hudari H, Sangalang R V. The Risk Factor for Mortality in COVID-19 Patients in Mohammad Hoesin Hospital, Palembang, Indonesia. J Ilmu Kesehat Masy. 2021;12(1):69–76.
155. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Tabri NA, Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. Gac Sanit. 2021;35 Suppl 2:S530–2.
156. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Intervirology. 2021;64(1):36–47.
157. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. BMC Infect Dis. 2021;21(1):855.
158. Gao Y, Chen Y, Liu M, Niu M, Song Z, Yan M, et al. Nervous system diseases are associated with the severity and mortality of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 2021;149:e66.
159. Li S, Ren J, Hou H, Han X, Xu J, Duan G, et al. The association between stroke and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-

analysis based on adjusted effect estimates. Neurol Sci. 2022;43(7):4049–59.

160. Ofori-Asenso R, Ogundipe O, Agyeman AA, Chin KL, Mazidi M, Ademi Z, et al. Cancer is associated with severe disease in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Ecancermedicalscience. 2020;14:1047.
161. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. Hypertens Res. 2020;43(7):648–54.
162. Cho SI, Yoon S, Lee H-J. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. Sci Rep. 2021;11(1):1–9.
163. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;99:47–56.
164. Merga BT, Ayana GM, Raru TB, Alemu A, Negash B, Bekana M, et al. Association of Pre-Existing Comorbidities with Disease Severity Among COVID-19 Patients in Eastern Ethiopia. Infect Drug Resist. 2022;15:2825.
165. Koyyada R, Nagalla B, Tummala A, Singh AD, Patnam S, Barigala R, et al. Prevalence and Impact of Preexisting Comorbidities on Overall Clinical Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients. Biomed Res Int. 2022;2022:2349890.
166. Honardoost M, Janani L, Aghili R, Emami Z, Khamseh ME. The association between presence of comorbidities and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis. 2021;50(2):132–40.
167. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. J Community Empower Heal. 2020;3(2):77.
168. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, et al. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe

COVID-19. J Gen Intern Med. 2021;36(3):738–45.

169. Weng L-M, Su X, Wang X-Q. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): a literature review. J Pain Res. 2021;14:147.
170. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. F1000Research. 2020;9:1107.
171. Hu X, Hu C, Yang Y, Chen J, Zhong P, Wen Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620963035.
172. Zeng W, Qi K, Ye M, Zheng L, Liu X, Hu S, et al. Gastrointestinal symptoms are associated with severity of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022;34(2):168–76.
173. Balaphas A, Gkoufa K, Colucci N, Perdikis K-C, Gaudet-Blavignac C, Pataky Z, et al. Abdominal pain patterns during COVID-19: an observational study. Sci Rep. 2022;12(1):14677.
174. Shi L, Wang Y, Wang Y, Duan G, Yang H. Dyspnea rather than fever is a risk factor for predicting mortality in patients with COVID-19. J Infect. 2020;81(4):647–79.
175. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):110–8.
176. Gopalan N, Senthil S, Prabakar NL, Senguttuvan T, Bhaskar A, Jagannathan M, et al. Predictors of mortality among hospitalized COVID-19 patients and risk score formulation for prioritizing tertiary care—An experience from South India. PLoS One. 2022;17(2):e0263471.
177. Soto A, Quiñones-Laveriano DM, Azañero J, Chumpitaz R, Claros J, Salazar L, et al. Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital. PLoS One. 2022;17(3):e0264789.

178. Chatterjee NA, Jensen PN, Harris AW, Nguyen DD, Huang HD, Cheng RK, et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. Influenza Other Respi Viruses. 2021;15(5):569–72.
179. Putri IRR, Surismanto F, Sugiarto S, Ridwan ES. Factor Related the Use of Respiratory Supports among COVID-19 Patients in Sardjito Hospital Yogyakarta: A Cross-sectional Study. Open Access Maced J Med Sci. 2022;10(T8):41–6.
180. Allado E, Poussel M, Valentin S, Kimmoun A, Levy B, Nguyen DT, et al. The Fundamentals of Respiratory Physiology to Manage the COVID-19 Pandemic: An Overview. Front Physiol. 2021;11:3389.
181. Nitsure M, Sarangi B, Shankar GH, Reddy VS, Walimbe A, Sharma V, et al. Mechanisms of Hypoxia in COVID-19 Patients: A Pathophysiologic Reflection. Indian J Crit care Med. 2020;24(10):967–70.
182. Xiong W, Lu L, Zhang B, Luo J, Li W, He L, et al. Association of consciousness impairment and mortality in people with COVID-19. Acta Neurol Scand. 2021;144(3):251–9.
183. Attia AS, Hussein M, Aboueisha MA, Omar M, Youssef MR, Mankowski N, et al. Altered mental status is a predictor of poor outcomes in COVID-19 patients: a cohort study. PLoS One. 2021;16(10):e0258095.
184. Boehme AK, Doyle K, Thakur KT, Roh D, Park S, Agarwal S, et al. Disorders of Consciousness in Hospitalized Patients with COVID-19: The Role of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. Neurocrit Care. 2022;36(1):89–96.
185. Ran J, Song Y, Zhuang Z, Han L, Zhao S, Cao P, et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. Hypertens Res. 2020;43(11):1267–76.
186. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. Arch Intern Med. 2001;161(9):1183–92.

187. Ikram AS, Pillay S. Admission vital signs as predictors of COVID-19 mortality: a retrospective cross-sectional study. BMC Emerg Med. 2022;22(1):68.
188. Muhamad S-A, Ugusman A, Kumar J, Skiba D, Hamid AA, Aminuddin A. COVID-19 and Hypertension: The What, the Why, and the How. Front Physiol. 2021;12:3389.
189. Jin H, Yang S, Yang F, Zhang L, Weng H, Liu S, et al. Elevated resting heart rates are a risk factor for mortality among patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. J Transl Intern Med. 2021;9(4):285–93.
190. Zheng X, Chen J, Deng L, Fang Z, Chen G, Ye D, et al. Risk factors for the COVID-19 severity and its correlation with viral shedding: A retrospective cohort study. J Med Virol. 2021;93(2):952–61.
191. Zhou Z, Yang Z, Ou J, Zhang H, Zhang Q, Dong M, et al. Temperature dependence of the SARS-CoV-2 affinity to human ACE2 determines COVID-19 progression and clinical outcome. Comput Struct Biotechnol J. 2021;19:161–7.
192. Yang Y, Wang L, Liu J, Fu S, Zhou L, Wang Y. Obesity or increased body mass index and the risk of severe outcomes in patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022;101(1):e28499.
193. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolaki NE, Melita H. COVID-19 infection and body weight: A deleterious liaison in a J-curve relationship. Obes Res Clin Pract. 2021;15(6):523–35.
194. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021;42:60–9.
195. Tadesse Z, Bekele Bayissa A, Diriba T, Chernet N, Tsegaye S, Tsega M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Cut-off Values as Predictor of Severity and Mortality in COVID-19 Patients in Millennium COVID-19 Care Center, Addis Ababa, Ethiopia. Int J Gen Med. 2022;2022:6739–55.
196. Singh Y, Singh A, Rudravaram S, Soni KD, Aggarwal R, Patel N, et al.

Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio as Markers for Predicting the Severity in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study. Indian J Crit Care Med. 2021;25(8):847–52.

197. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, Mikailova P, Serteser M. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. PLoS One. 2021;16(8):e0254073.
198. Ajmi AH, Abdul-Kareem Abbas W, Basil Hanna D, Abdul Khaleq MA. Association Between Leukocytes Count and the Severity of Covid-19 Infection. Wiad Lek. 2021;74(10 pt 1):2417–22.
199. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. J Leukoc Biol. 2020;108(1):17–41.
200. Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2022;14(5):1478–87.
201. Sui J, Noubouossie DF, Gandotra S, Cao L. Elevated Plasma Fibrinogen Is Associated With Excessive Inflammation and Disease Severity in COVID-19 Patients. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:734005.
202. Wang L, He W-B, Yu X-M, Hu D-L, Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. World J Clin cases. 2020;8(19):4370–9.
203. Küçükceran K, Ayranci MK, Girişgin AS, Koçak S. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. Int J Clin Pract. 2021;75(7):e14263.
204. Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Bernitzky D, Vonbank K, et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. PLoS One. 2021;16(10):e0258351.
205. Faustine I, Malik A, Andrajati R, Wanandi SI. Clinical Characteristics and Severity Profile of COVID-19 Patient with Hypertension in Palu, Central

Sulawesi. Indones J Pharmacy/Majalah Farm Indones. 2021;32(4):563–72.

206. Bestari MG, Suharjo T, Nuari LA, Hadi FA, Panjaitan LW, Bestari MB. Laboratory risk factors for mortality in severe and critical COVID-19 patients admitted to the ICU. F1000Research. 2022;11(1214):1214.
207. Kurniyanto, Setianegari Y, Kurniaty L, Luhulima DEJ, Utomo BSR, Langi LA, et al. Factors associated with death and ICU referral among COVID-19 patients hospitalized in the secondary referral academic hospital in East Jakarta, Indonesia. J Clin Virol Plus. 2022;2(2):100068.
208. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2020;25:30.
209. Luo Y, Dong M, Hu W, Zhao D, Hu K. Value of D-dimer, C-reactive protein, procalcitonin, and blood routine test in assessing the prognosis of severe coronavirus disease 2019. Med J Wuhan Univ. 2021;42(2):233–6.
210. Pambudi IGPB, Suryana IK, Rai IBN, Kusumawardani IAJD, Candrawati NW, Sajinadiyasa IGK, et al. High Neutrophil to Lymphocyte Ratio, C-Reactive Protein, Procalcitonin and D-dimer as Risk Factors for Severe COVID-19. Medico-Legal Updat. 2022;22(1):41–6.
211. Jain P, Sinha N, Prasad MKH, Padole V. Clinical and laboratory profile of COVID-19 patients admitted at a tertiary care center in New Delhi and assessment of factors predicting disease severity. Indian J Med Spec. 2021;12(2):59.
212. Ahmed S, Ahmed ZA, Siddiqui I, Rashid NH, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19-A cross sectional study. Ann Med Surg. 2021;63:102163.
213. Boregowda U, Aloysius MM, Perisetti A, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Serum Activity of Liver Enzymes Is Associated With Higher Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med. 2020;7:431.
214. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al.

Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. J Med Virol. 2020;92(10):2152–8.

215. Masso-Silva JA, Moshensky A, Lam MTY, Odish MF, Patel A, Xu L, et al. Increased peripheral blood neutrophil activation phenotypes and neutrophil extracellular trap formation in critically Ill coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A case series and review of the literature. Clin Infect Dis. 2022;74(3):479–89.
216. Carmona-Rivera C, Zhang Y, Dobbs K, Markowitz TE, Dalgard CL, Oler AJ, et al. Multicenter analysis of neutrophil extracellular trap dysregulation in adult and pediatric COVID-19. JCI insight. 2022;7(16):e160332.
217. Chen K-M, Calcagnotto A, Zhu J, Sun Y-W, El-Bayoumy K, Richie Jr JP. Comparison of an HPLC-MS/MS method with multiple commercial ELISA kits on the determination of levels of 8-oxo-7, 8-dihydro-2′-deoxyguanosine in human urine. J New Dev Chem. 2018;2:1–13.
218. Kassina D, Gur'ev A, Martyanov A, Boldova A, Stepanyan M, An O, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 patients correlates with therapy, disease severity and mortality. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5(Suppl 2):e12591.
219. Liana P, Liberty IA, Murti K, Hafy Z, Salim EM, Zulkarnain M, et al. A systematic review on neutrophil extracellular traps and its prognostication role in COVID-19 patients. Immunol Res. 2022;70(4):449–60.
220. Andersson-Evelönn E, Vidman L, Källberg D, Landfors M, Liu X, Ljungberg B, et al. Combining epigenetic and clinicopathological variables improves specificity in prognostic prediction in clear cell renal cell carcinoma. J Transl Med. 2020;18(1):1–11.
221. Trevethan R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice. Front public Heal. 2017;5:307.
222. Saldi SRF, Safitri ED, Setiati S, Ranakusuma RW, Marsigit J, Azwar MK, et al. Prognostic Scoring System for Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients in Resource-Limited Settings: A Multicenter Study from COVID-

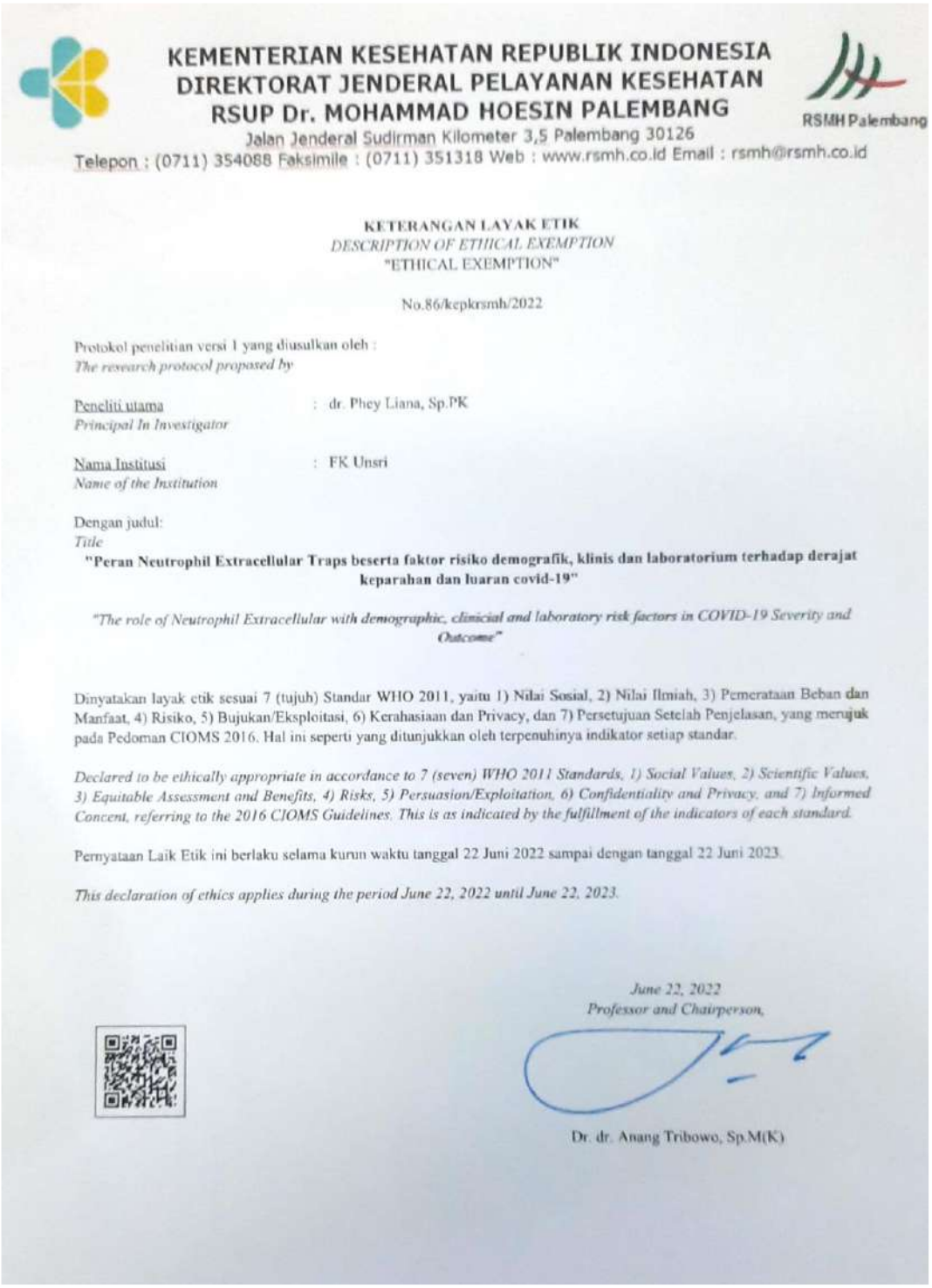
19 Referral Hospitals. Acta Med Indones. 2021;53(4):407–15.

223. Ascaso-del-Rio A, García-Pérez J, Pérez-Olmeda M, Arana-Arri E, Vergara I, Pérez-Ingidua C, et al. Immune response and reactogenicity after immunization with two-doses of an experimental COVID-19 vaccine (CVnCOV) followed by a third-fourth shot with a standard mRNA vaccine (BNT162b2): RescueVacs multicenter cohort study. eClinicalMedicine. 2022;51:101542.
224. Abbasi J. Study Suggests Lasting Immunity After COVID-19, With a Big Boost From Vaccination. JAMA. 2021;326(5):376–7.
225. Poskurica M, Stevanović Đ, Zdravković V, Čekerevac I, Ćupurdija V, Zdravković N, et al. Admission Predictors of Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients—A Serbian Cohort Study. J Clin Med. 2022;11(20):6109.
226. SeyedAlinaghi S, Karimi A, Barzegary A, Mojdeganlou H, Vahedi F, Mirghaderi SP, et al. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review. Eur J Med Res. 2022;27(1):195.
227. Besutti G, Djuric O, Ottone M, Monelli F, Lazzari P, Ascari F, et al. Imaging-based indices combining disease severity and time from disease *onset* to predict COVID-19 mortality: A cohort study. PLoS One. 2022;17(6):e0270111.
228. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, Silva RT, Oliveira LM, Carvalho RLR, et al. ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. Int J Infect Dis. 2021;110:281–308.
229. Andrade C. Internal, External, and Ecological Validity in Research Design, Conduct, and Evaluation. Indian J Psychol Med. 2018;40(5):498–9.
230. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. J Epidemiol Community Health. 2004;58(8):635 LP – 641.
231. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. Front Pediatr. 2021;8:3389.

232. Sirohiya P, Elavarasi A, Sagiraju HKR, Baruah M, Gupta N, Garg RK, et al. Silent Hypoxia in Coronavirus disease-2019: Is it more dangerous? -A retrospective cohort study. Lung India. 2022;39(3):247–53.
233. Gentilotti E, Savoldi A, Compri M, Górska A, De Nardo P, Visentin A, et al. Assessment of COVID-19 progression on day 5 from symptoms *onset*. BMC Infect Dis. 2021;21(1):883.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Etik



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
RSMH Palembang
Jalan Jenderal Sudirman Kilometer 3,5 Palembang 30126
Telepon : (0711) 354088 Faksimile : (0711) 351318 Web : www.rsmh.co.id Email : rsmh@rsmh.co.id

KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION
"ETHICAL EXEMPTION"

No.86/kepkrsmh/2022

Protokol penelitian versi 1 yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : dr. Phey Liana, Sp.PK
Principal In Investigator

Nama Institusi : FK Unsri
Name of the Institution

Dengan judul:
Title
"Peran Neutrophil Extracellular Traps beserta faktor risiko demografik, klinis dan laboratorium terhadap derajat keparahan dan luaran covid-19"

"The role of Neutrophil Extracellular with demographic, clinicial and laboratory risk factors in COVID-19 Severity and Outcome"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Concent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

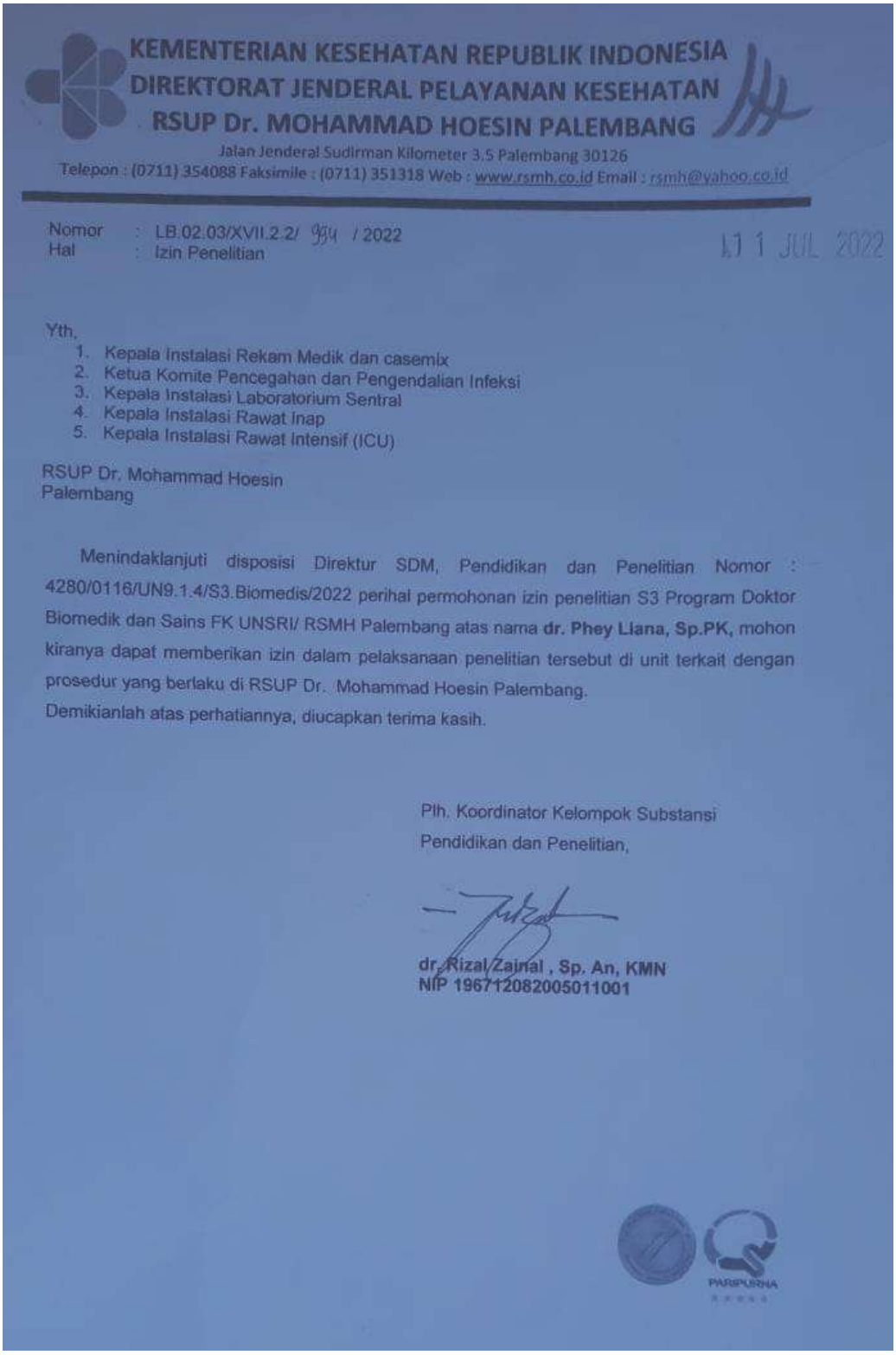
Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 22 Juni 2022 sampai dengan tanggal 22 Juni 2023.

This declaration of ethics applies during the period June 22, 2022 until June 22, 2023.

June 22, 2022
Professor and Chairperson,

Dr. dr. Anang Tribowo, Sp.M(K)

Lampiran 2. Izin Penelitian



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
Jalan Jenderal Sudirman Kilometer 3.5 Palembang 30126
Telepon : (0711) 354088 Faksimile : (0711) 351318 Web : www.rsmh.co.id Email : rsmh@yahoo.co.id

Nomor : LB.02.03/XVII.2.2/ 934 / 2022
Hal : Izin Penelitian

11 JUL 2022

Yth,
1. Kepala Instalasi Rekam Medik dan casemix
2. Ketua Komite Pencegahan dan Pengendalian Infeksi
3. Kepala Instalasi Laboratorium Sentral
4. Kepala Instalasi Rawat Inap
5. Kepala Instalasi Rawat Intensif (ICU)

RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang

Menindaklanjuti disposisi Direktur SDM, Pendidikan dan Penelitian Nomor : 4280/0116/UN9.1.4/S3.Biomedis/2022 perihal permohonan izin penelitian S3 Program Doktor Biomedik dan Sains FK UNSRI/ RSMH Palembang atas nama **dr. Phey Liana, Sp.PK,** mohon kiranya dapat memberikan izin dalam pelaksanaan penelitian tersebut di unit terkait dengan prosedur yang berlaku di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
Demikianlah atas perhatiannya, diucapkan terima kasih.

Plh. Koordinator Kelompok Substansi
Pendidikan dan Penelitian,

dr. Rizal Zainal , Sp. An, KMN
NIP 196712082005011001

PARIPURNA

Lampiran 3. Analisis Statistik

Uji Normalitas data numerik

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
umur	145	0.96857	3.553	2.869	0.00206
nadi	145	0.96306	4.175	3.234	0.00061
RR	145	0.88398	13.114	5.824	0.00000
temperatur	145	0.82709	19.543	6.727	0.00000
TD_Sistolik	144	0.95599	4.945	3.616	0.00015
TD_diastolik	144	0.97718	2.564	2.130	0.01657
IMT	109	0.98751	1.109	0.230	0.40896
Nets	145	0.76771	26.255	7.395	0.00000
Hb	145	0.99607	0.445	-1.834	0.96670
WBC	145	0.18754	91.829	10.229	0.00000
Trombosit	145	0.95939	4.589	3.448	0.00028
limfosit_abs	139	0.34787	71.095	9.628	0.00000
NLR	139	0.60436	43.132	8.500	0.00000
PT	130	0.84069	16.406	6.295	0.00000
APTT	131	0.80353	20.365	6.784	0.00000
fibrinogen	125	0.98488	1.506	0.919	0.17911
D_dimer	125	0.76436	23.472	7.086	0.00000
CRP	118	0.77073	21.751	6.893	0.00000
ureum	138	0.71479	30.902	7.744	0.00000
kreatinin	138	0.11238	96.173	10.306	0.00000
ALT	112	0.16187	76.093	9.669	0.00000
AST	112	0.10978	80.822	9.804	0.00000
ferritin	81	0.44150	38.729	8.018	0.00000
prokalsito~n	66	0.31228	40.361	8.014	0.00000
albumin	112	0.99440	0.508	-1.512	0.93471
Sat_O2	131	0.67287	33.908	7.931	0.00000

Deskriptif data numerik

stats	umur	nadi	RR	temper~r	TD_Sis~k	TD_dia~k	IMT
N	145	145	145	145	144	144	109
mean	51.52414	95.94483	24.22759	36.84552	133.5069	82.33333	23.32844
sd	16.98041	19.1789	4.737183	.6539388	25.41433	15.05747	3.700928
min	18	51	16	36	88	50	13.7
max	83	178	45	40	217	128	31.9

stats	Nets	Hb	WBC	Trombo~t	limfos~s	NLR	PT
N	145	145	145	145	139	139	130
mean	10.89772	11.13931	15.49966	287.931	1.470288	13.56928	15.91154
sd	10.0837	2.716674	33.73	146.0401	2.184688	17.42843	3.274582
min	1.84	3.4	1.18	21	.06	.62	11.9
max	57.19	18.7	407.2	921	24.43	98	28.4

stats	APTT	fibrin~n	D_dimer	CRP	ureum	kreati~n	ALT
N	131	125	125	118	138	138	112
mean	31.82519	518.816	5.02712	89.87271	60.5	4.366812	95.95536
sd	7.065793	188.5023	5.694937	106.5352	63.61394	25.25386	414.9127
min	20	111	.33	.2	6	.37	5
max	77.1	1166	20	600	375	296	4323

stats	AST	ferritin	prokal~n	albumin	Sat_O2
N	112	81	66	112	131
mean	166.7857	2755.36	16.46515	2.9375	93.8916
sd	1050.841	5792.504	55.05253	.6426473	7.893376
min	8	9.4	.02	1.4	40
max	11077	40491.33	358.5	4.9	100

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
onset	126	0.76558	23.509	7.092	0.00000

```
. tabstat onset, stats (n mean median sd min max)
```

variable	N	mean	p50	sd	min	max
onset	126	5.325397	3.5	5.26244	1	32

Uji normalitas berdasarkan kelompok derajat keparahan

```
-> kel_drjt2 = 0
```

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
umur	83	0.94702	3.748	2.901	0.00186
nadi	83	0.94134	4.150	3.124	0.00089
RR	83	0.97905	1.482	0.864	0.19370
temperatur	83	0.75479	17.348	6.265	0.00000
TD_Sistolik	83	0.91962	5.687	3.816	0.00007
TD_diastolik	83	0.98477	1.078	0.164	0.43473
IMT	65	0.97773	1.291	0.553	0.28999
Nets	83	0.78757	15.029	5.950	0.00000
Hb	83	0.99711	0.205	-3.485	0.99975
WBC	83	0.19349	57.059	8.879	0.00000
Trombosit	83	0.94091	4.181	3.141	0.00084
limfosit_abs	78	0.34507	44.031	8.281	0.00000
NLR	78	0.57928	28.285	7.313	0.00000
APTT	70	0.89759	6.303	4.004	0.00003
fibrinogen	65	0.97143	1.656	1.093	0.13723
D_dimer	65	0.77408	13.097	5.570	0.00000
CRP	65	0.72511	15.935	5.995	0.00000
ureum	77	0.58098	27.875	7.276	0.00000
kreatinin	77	0.46646	35.493	7.804	0.00000
ALT	59	0.46130	28.891	7.243	0.00000
AST	59	0.51892	25.801	6.999	0.00000
ferritin	33	0.83363	5.680	3.613	0.00015
prokalsito~n	22	0.43381	14.344	5.400	0.00000
albumin	55	0.99111	0.451	-1.710	0.95633
Sat_O2	72	0.68341	19.938	6.518	0.00000

-> kel_drjt2 = 1

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
umur	62	0.97915	1.163	0.327	0.37194
nadi	62	0.96565	1.917	1.406	0.07993
RR	62	0.91910	4.515	3.255	0.00057
temperatur	62	0.89685	5.756	3.780	0.00008
TD_Sistolik	61	0.98104	1.044	0.094	0.46262
TD_diastolik	61	0.97093	1.602	1.016	0.15479
IMT	44	0.98371	0.693	-0.776	0.78115
Nets	62	0.80880	10.670	5.113	0.00000
Hb	62	0.97516	1.386	0.705	0.24029
WBC	62	0.77190	12.730	5.494	0.00000
Trombosit	62	0.98176	1.018	0.038	0.48480
limfosit_abs	61	0.75170	13.677	5.643	0.00000
NLR	61	0.65833	18.820	6.332	0.00000
APTT	61	0.76293	13.058	5.544	0.00000
fibrinogen	60	0.98113	1.026	0.055	0.47813
D_dimer	60	0.76006	13.043	5.536	0.00000
CRP	53	0.81691	9.016	4.706	0.00000
ureum	61	0.80939	10.499	5.073	0.00000
kreatinin	61	0.15720	46.424	8.280	0.00000
ALT	53	0.20189	39.302	7.856	0.00000
AST	53	0.16301	41.216	7.958	0.00000
ferritin	48	0.50229	22.668	6.640	0.00000
prokalsito~n	44	0.35888	27.281	6.998	0.00000
albumin	57	0.96735	1.703	1.145	0.12620
Sat_O2	59	0.74630	13.606	5.621	0.00000

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
onset	68	0.68237	19.097	6.403	0.00000

-> kel_drjt2 = 1

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
onset	58	0.85586	7.625	4.370	0.00001

. by mortalitas, sort : swilk onset

-> mortalitas = 0

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
onset	64	0.72872	15.531	5.934	0.00000

-> mortalitas = 1

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
onset	62	0.79604	11.382	5.252	0.00000

Uji normalitas berdasarkan luaran

-> mortalitas = 0

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
umur	80	0.96220	2.594	2.089	0.01836
nadi	80	0.96760	2.224	1.751	0.03994
RR	80	0.93986	4.128	3.106	0.00095
temperatur	80	0.78403	14.824	5.908	0.00000
TD_Sistolik	80	0.92942	4.845	3.457	0.00027
TD_diastolik	80	0.97380	1.799	1.286	0.09921
IMT	64	0.98700	0.744	-0.639	0.73867
Nets	80	0.84331	10.755	5.205	0.00000
Hb	80	0.99365	0.436	-1.819	0.96551
WBC	80	0.17536	56.603	8.843	0.00000
Trombosit	80	0.92277	5.301	3.655	0.00013
limfosit_abs	75	0.34329	42.757	8.199	0.00000
NLR	75	0.84538	10.067	5.041	0.00000
APTT	69	0.94038	3.627	2.800	0.00256
fibrinogen	64	0.96782	1.842	1.322	0.09311
D_dimer	64	0.76417	13.501	5.631	0.00000
CRP	64	0.73473	15.187	5.886	0.00000
ureum	74	0.59683	25.963	7.104	0.00000
kreatinin	74	0.47715	33.671	7.671	0.00000
ALT	59	0.71562	15.252	5.867	0.00000
AST	59	0.45823	29.056	7.255	0.00000
ferritin	34	0.81703	6.389	3.864	0.00006
prokalsito~n	22	0.30607	17.580	5.813	0.00000
albumin	58	0.98790	0.640	-0.960	0.83151
Sat_O2	70	0.61228	23.865	6.899	0.00000

-> mortalitas = 1

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
umur	65	0.96873	1.812	1.288	0.09893
nadi	65	0.95362	2.689	2.142	0.01611
RR	65	0.92520	4.336	3.177	0.00075
temperatur	65	0.87325	7.348	4.319	0.00001
TD_Sistolik	64	0.97780	1.271	0.519	0.30187
TD_diastolik	64	0.97230	1.586	0.997	0.15928
IMT	45	0.97776	0.963	-0.080	0.53190
Nets	65	0.81289	10.847	5.162	0.00000
Hb	65	0.98643	0.787	-0.520	0.69840
WBC	65	0.74259	14.922	5.853	0.00000
Trombosit	65	0.98171	1.060	0.126	0.44972
limfosit_abs	64	0.76537	13.433	5.620	0.00000
NLR	64	0.66080	19.419	6.418	0.00000
APTT	62	0.74850	14.035	5.705	0.00000
fibrinogen	61	0.97831	1.195	0.384	0.35055
D_dimer	61	0.77000	12.669	5.478	0.00000
CRP	54	0.83619	8.187	4.504	0.00000
ureum	64	0.79307	11.847	5.348	0.00000
kreatinin	64	0.15258	48.514	8.398	0.00000
ALT	53	0.22343	38.241	7.798	0.00000
AST	53	0.16504	41.117	7.953	0.00000
ferritin	47	0.51729	21.625	6.531	0.00000
prokalsito~n	44	0.36685	26.942	6.971	0.00000
albumin	54	0.95084	2.457	1.926	0.02706
Sat_O2	61	0.74292	14.160	5.718	0.00000

Deskriptif data numerik berdasarkan derajat keparahan

kel_drjt2	umur	nadi	RR	temper~r	TD_Sis~k	TD_dia~k	IMT
0	83	83	83	83	83	83	65
	48.38554	93.56627	22.26506	36.77108	127.1084	79.81928	22.73692
	16.74692	17.00588	2.508932	.6604747	22.06256	12.43044	3.8832
	18	60	16	36	88	50	13.7
	79	138	28	40	217	114	31.9
1	62	62	62	62	61	61	44
	55.72581	99.12903	26.85484	36.94516	142.2131	85.7541	24.20227
	16.50153	21.48387	5.679549	.6367637	27.21097	17.56574	3.263077
	18	51	19	36	90	57	17.8
	83	178	45	38.9	210	128	31.3
Total	145	145	145	145	144	144	109
	51.52414	95.94483	24.22759	36.84552	133.5069	82.33333	23.32844
	16.98041	19.1789	4.737183	.6539388	25.41433	15.05747	3.700928
	18	51	16	36	88	50	13.7
	83	178	45	40	217	128	31.9

kel_drjt2	Nets	Hb	WBC	Trombo~t	limfos~s	NLR	PT
0	83	83	83	83	78	78	69
	9.019277	10.83855	16.5453	295.4096	1.726026	10.05051	15.3942
	7.262044	2.964457	44.16912	158.0008	2.798152	12.75942	2.869407
	1.84	3.4	1.18	21	.09	.62	11.9
	41.33	18.7	407.2	921	24.43	95	25.6
1	62	62	62	62	61	61	61
	13.41242	11.54194	14.09984	277.9194	1.143279	18.06869	16.49672
	12.56632	2.306765	7.728747	128.8834	.8577815	21.28419	3.614829
	2.3	7.4	5.32	30	.06	1.41	11.9
	57.19	16.9	51.08	565	5.58	98	28.4
Total	145	145	145	145	139	139	130
	10.89772	11.13931	15.49966	287.931	1.470288	13.56928	15.91154
	10.0837	2.716674	33.73	146.0401	2.184688	17.42843	3.274582
	1.84	3.4	1.18	21	.06	.62	11.9
	57.19	18.7	407.2	921	24.43	98	28.4

kel_drjt2	APTT	fibrin~n	D_dimer	CRP	ureum	kreati~n	ALT
0	70	65	65	65	77	77	59
	30.97286	471.8	4.772462	63.51815	48.77922	1.975195	49.81356
	5.617053	199.4217	5.517251	81.71307	60.52155	3.316953	85.20735
	20	111	.36	.2	6	.45	5
	52.3	1166	20	330	375	17.11	598
1	61	60	60	53	61	61	53
	32.80328	569.75	5.303	122.1943	75.29508	7.385738	147.3208
	8.370642	162.6868	5.915594	124.0406	64.81958	37.75805	595.2114
	20.6	156	.33	1.6	9	.37	5
	77.1	1058	20	600	242	296	4323
Total	131	125	125	118	138	138	112
	31.82519	518.816	5.02712	89.87271	60.5	4.366812	95.95536
	7.065793	188.5023	5.694937	106.5352	63.61394	25.25386	414.9127
	20	111	.33	.2	6	.37	5
	77.1	1166	20	600	375	296	4323

kel_drjt2	AST	ferritin	prokal~n	albumin	Sat_O2
0	59	33	22	55	72
	55.81356	1228.42	4.904091	3.021818	96.15278
	82.07135	1321.51	13.09079	.6916676	4.546039
	8	9.4	.02	1.4	78
	464	4423.5	57.54	4.4	100
1	53	48	44	57	59
	290.3208	3805.131	22.24568	2.85614	91.1322
	1523.202	7291.099	66.2959	.586155	10.01293
	8	62	.04	1.8	40
	11077	40491.33	358.5	4.9	100
Total	112	81	66	112	131
	166.7857	2755.36	16.46515	2.9375	93.8916
	1050.841	5792.504	55.05253	.6426473	7.893376
	8	9.4	.02	1.4	40
	11077	40491.33	358.5	4.9	100

mortalitas	N	mean	p50	sd	min	max
0	64	5.8125	4.5	5.887504	1	32
1	62	4.822581	3	4.52144	1	23
Total	126	5.325397	3.5	5.26244	1	32

```
. tabstat onset, stats (n mean median sd min max) by (kel_drjt2)

Summary for variables: onset
     by categories of: kel_drjt2 (kelompok derajat2)
```

kel_drjt2	N	mean	p50	sd	min	max
0	68	5.367647	3	5.771532	1	32
1	58	5.275862	4	4.644533	1	23
Total	126	5.325397	3.5	5.26244	1	32

Uji bivariat data numerik

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
```

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	5442	6059
1	62	5143	4526
combined	145	10585	10585

```
unadjusted variance    62609.67
adjustment for ties      -35.61
                       ---------
adjusted variance      62574.05

Ho: umur(kel_dr~2==0) = umur(kel_dr~2==1)
            z =  -2.467
    Prob > |z| =   0.0136
```

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
```

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5294.5	5840
1	65	5290.5	4745
combined	145	10585	10585

```
unadjusted variance    63266.67
adjustment for ties      -35.99
                       ---------
adjusted variance      63230.68

Ho: umur(mortal~s==0) = umur(mortal~s==1)
            z =  -2.169
    Prob > |z| =   0.0301
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	4821	5840
1	65	5764	4745
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 63266.67
adjustment for ties -1703.57
adjusted variance 61563.09

Ho: RR(mortal~s==0) = RR(mortal~s==1)
z = -4.107
Prob > |z| = 0.0000

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	4674	6059
1	62	5911	4526
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 62609.67
adjustment for ties -1685.88
adjusted variance 60923.78

Ho: RR(kel_dr~2==0) = RR(kel_dr~2==1)
z = -5.611
Prob > |z| = 0.0000

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	5541.5	6059
1	62	5043.5	4526
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 62609.67
adjustment for ties -93.28
adjusted variance 62516.38

Ho: nadi(kel_dr~2==0) = nadi(kel_dr~2==1)
z = -2.070
Prob > |z| = 0.0385

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5011.5	5840
1	65	5573.5	4745
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 63266.67
adjustment for ties -94.26
adjusted variance 63172.40

Ho: nadi(mortal~s==0) = nadi(mortal~s==1)
z = -3.296
Prob > |z| = 0.0010

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5212.5	5800
1	64	5227.5	4640
combined	144	10440	10440

unadjusted variance 61866.67
adjustment for ties -301.10
adjusted variance 61565.56

Ho: TD_Sis~k(mortal~s==0) = TD_Sis~k(mortal~s==1)
z = -2.368
Prob > |z| = 0.0179

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	5139.5	6017.5
1	61	5300.5	4422.5
combined	144	10440	10440

unadjusted variance 61177.92
adjustment for ties -297.75
adjusted variance 60880.17

Ho: TD_Sis~k(kel_dr~2==0) = TD_Sis~k(kel_dr~2==1)
z = -3.558
Prob > |z| = 0.0004

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5597	5800
1	64	4843	4640
combined	144	10440	10440

unadjusted variance 61866.67
adjustment for ties -988.84
adjusted variance 60877.82

Ho: TD_dia~k(mortal~s==0) = TD_dia~k(mortal~s==1)
z = -0.823
Prob > |z| = 0.4107

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	70	5496.5	4620
1	61	3149.5	4026
combined	131	8646	8646

unadjusted variance 46970.00
adjustment for ties -1092.95
adjusted variance 45877.05

Ho: Sat_O2(mortal~s==0) = Sat_O2(mortal~s==1)
z = 4.092
Prob > |z| = 0.0000

. ranksum Kel_onset , by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	64	4357	4064
1	62	3644	3937
combined	126	8001	8001

unadjusted variance 41994.67
adjustment for ties -13361.58
adjusted variance 28633.09

Ho: Kel_on~t(mortal~s==0) = Kel_on~t(mortal~s==1)
z = 1.732
Prob > |z| = 0.0834

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	5571	6017.5
1	61	4869	4422.5
combined	144	10440	10440

unadjusted variance 61177.92
adjustment for ties -977.83
adjusted variance 60200.08

Ho: TD_dia~k(kel_dr~2==0) = TD_dia~k(kel_dr~2==1)
z = -1.820
Prob > |z| = 0.0688

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	72	5419.5	4752
1	59	3226.5	3894
combined	131	8646	8646

unadjusted variance 46728.00
adjustment for ties -1087.32
adjusted variance 45640.68

Ho: Sat_O2(kel_dr~2==0) = Sat_O2(kel_dr~2==1)
z = 3.124
Prob > |z| = 0.0018

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	68	4397	4318
1	58	3604	3683
combined	126	8001	8001

unadjusted variance 41740.67
adjustment for ties -13280.76
adjusted variance 28459.90

Ho: Kel_on~t(kel_dr~2==0) = Kel_on~t(kel_dr~2==1)
z = 0.468
Prob > |z| = 0.6396

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	5456.5	6059
1	62	5128.5	4526
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 62609.67
adjustment for ties -951.20
adjusted variance 61658.47

Ho: temper~r(kel_dr~2==0) = temper~r(kel_dr~2==1)
z = -2.426
Prob > |z| = 0.0152

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5852.5	5840
1	65	4732.5	4745
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 63266.67
adjustment for ties -961.18
adjusted variance 62305.49

Ho: temper~r(mortal~s==0) = temper~r(mortal~s==1)
z = 0.050
Prob > |z| = 0.9601

IMT (derajat keparahan)

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf.	Interval]
0	64	23.36563	.4891948	3.913559	22.38805	24.3432
1	45	23.27556	.5095765	3.418343	22.24857	24.30254
combined	109	23.32844	.3544846	3.700928	22.62579	24.03109
diff		.0900694	.7232962		-1.343781	1.52392

diff = mean(0) - mean(1) t = 0.1245
Ho: diff = 0 degrees of freedom = 107

Ha: diff < 0 Ha: diff != 0 Ha: diff > 0
Pr(T < t) = 0.5494 Pr(|T| > |t|) = 0.9011 Pr(T > t) = 0.4506

IMT (luaran)

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf.	Interval]
0	65	22.73692	.4816517	3.8832	21.77471	23.69913
1	44	24.20227	.4919273	3.263077	23.21021	25.19434
combined	109	23.32844	.3544846	3.700928	22.62579	24.03109
diff		-1.46535	.711916		-2.87664	-.0540592

diff = mean(0) - mean(1) t = -2.0583
Ho: diff = 0 degrees of freedom = 107

Ha: diff < 0 Ha: diff != 0 Ha: diff > 0
Pr(T < t) = 0.0210 Pr(|T| > |t|) = 0.0420 Pr(T > t) = 0.9790

Uji bivariat data numerik

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf.	Interval]
0	83	10.83855	.3253915	2.964457	10.19125	11.48586
1	62	11.54194	.2929594	2.306765	10.95613	12.12774
combined	145	11.13931	.2256075	2.716674	10.69338	11.58524
diff		-.7033813	.4538187		-1.600441	.1936786

```
    diff = mean(0) - mean(1)                                      t =  -1.5499
Ho: diff = 0                                     degrees of freedom =      143

    Ha: diff < 0                 Ha: diff != 0                 Ha: diff > 0
 Pr(T < t) = 0.0617         Pr(|T| > |t|) = 0.1234          Pr(T > t) = 0.9383
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5737	5840
1	65	4848	4745
combined	145	10585	10585

```
unadjusted variance    63266.67
adjustment for ties      -23.29
                       ---------
adjusted variance      63243.38

Ho: Hb(mortal~s==0) = Hb(mortal~s==1)
                z =  -0.410
    Prob > |z| =   0.6821
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	5399	6059
1	62	5186	4526
combined	145	10585	10585

```
unadjusted variance    62609.67
adjustment for ties       -0.74
                       ---------
adjusted variance      62608.93

Ho: WBC(kel_dr~2==0) = WBC(kel_dr~2==1)
            z =  -2.638
    Prob > |z| =   0.0083
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5174.5	5840
1	65	5410.5	4745
combined	145	10585	10585

```
unadjusted variance    63266.67
adjustment for ties       -0.75
                       ---------
adjusted variance      63265.92

Ho: WBC(mortal~s==0) = WBC(mortal~s==1)
            z =  -2.646
    Prob > |z| =   0.0081
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5921	5840
1	65	4664	4745
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 63266.67
adjustment for ties -3.36
adjusted variance 63263.30

Ho: Trombo~t(mortal~s==0) = Trombo~t(mortal~s==1)
z = 0.322
Prob > |z| = 0.7474

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	6128	6059
1	62	4457	4526
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 62609.67
adjustment for ties -3.33
adjusted variance 62606.34

Ho: Trombo~t(kel_dr~2==0) = Trombo~t(kel_dr~2==1)
z = 0.276
Prob > |z| = 0.7827

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	75	4363.5	5250
1	64	5366.5	4480
combined	139	9730	9730

unadjusted variance 56000.00
adjustment for ties -4.38
adjusted variance 55995.62

Ho: NLR(mortal~s==0) = NLR(mortal~s==1)
z = -3.746
Prob > |z| = 0.0002

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	78	4685	5460
1	61	5045	4270
combined	139	9730	9730

unadjusted variance 55510.00
adjustment for ties -4.34
adjusted variance 55505.66

Ho: NLR(kel_dr~2==0) = NLR(kel_dr~2==1)
z = -3.290
Prob > |z| = 0.0010

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	78	5973	5460
1	61	3757	4270
combined	139	9730	9730

unadjusted variance 55510.00
adjustment for ties -7.07
adjusted variance 55502.93

Ho: limfos~s(kel_dr~2==0) = limfos~s(kel_dr~2==1
z = 2.178
Prob > |z| = 0.0294

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	75	5849	5250
1	64	3881	4480
combined	139	9730	9730

unadjusted variance 56000.00
adjustment for ties -7.13
adjusted variance 55992.87

Ho: limfos~s(mortal~s==0) = limfos~s(mortal~s==1)
z = 2.531
Prob > |z| = 0.0114

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	69	4074.5	4519.5
1	61	4440.5	3995.5
combined	130	8515	8515

unadjusted variance 45948.25
adjustment for ties -20.71
adjusted variance 45927.54

Ho: PT(kel_dr~2==0) = PT(kel_dr~2==1)
z = -2.076
Prob > |z| = 0.0379

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	68	3998.5	4454
1	62	4516.5	4061
combined	130	8515	8515

unadjusted variance 46024.67
adjustment for ties -20.74
adjusted variance 46003.93

Ho: PT(mortal~s==0) = PT(mortal~s==1)
z = -2.124
Prob > |z| = 0.0337

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	70	4381	4620
1	61	4265	4026
combined	131	8646	8646

unadjusted variance 46970.00
adjustment for ties -9.03
adjusted variance 46960.97

Ho: APTT(kel_dr~2==0) = APTT(kel_dr~2==1)
z = -1.103
Prob > |z| = 0.2701

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	69	4298.5	4554
1	62	4347.5	4092
combined	131	8646	8646

unadjusted variance 47058.00
adjustment for ties -9.04
adjusted variance 47048.96

Ho: APTT(mortal~s==0) = APTT(mortal~s==1)
z = -1.178
Prob > |z| = 0.2388

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	65	3488	4095
1	60	4387	3780
combined	125	7875	7875

unadjusted variance 40950.00
adjustment for ties -1.13
adjusted variance 40948.87

Ho: fibrin~n(kel_dr~2==0) = fibrin~n(kel_dr~2==1)
z = -3.000
Prob > |z| = 0.0027

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	64	3504.5	4032
1	61	4370.5	3843
combined	125	7875	7875

unadjusted variance 40992.00
adjustment for ties -1.13
adjusted variance 40990.87

Ho: fibrin~n(mortal~s==0) = fibrin~n(mortal~s==1)
z = -2.605
Prob > |z| = 0.0092

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	65	3891	4095
1	60	3984	3780
combined	125	7875	7875

unadjusted variance 40950.00
adjustment for ties -16.35
adjusted variance 40933.65

Ho: D_dimer(kel_dr~2==0) = D_dimer(kel_dr~2==1)
z = -1.008
Prob > |z| = 0.3133

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	64	3667	4032
1	61	4208	3843
combined	125	7875	7875

unadjusted variance 40992.00
adjustment for ties -16.37
adjusted variance 40975.63

Ho: D_dimer(mortal~s==0) = D_dimer(mortal~s==1)
z = -1.803
Prob > |z| = 0.0714

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	65	3227	3867.5
1	53	3794	3153.5
combined	118	7021	7021

unadjusted variance 34162.92
adjustment for ties -3.62
adjusted variance 34159.30

Ho: CRP(kel_dr~2==0) = CRP(kel_dr~2==1)
z = -3.465
Prob > |z| = 0.0005

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	64	3139.5	3808
1	54	3881.5	3213
combined	118	7021	7021

unadjusted variance 34272.00
adjustment for ties -3.63
adjusted variance 34268.37

Ho: CRP(mortal~s==0) = CRP(mortal~s==1)
z = -3.611
Prob > |z| = 0.0003

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	77	4499	5351.5
1	61	5092	4239.5
combined	138	9591	9591

unadjusted variance 54406.92
adjustment for ties -71.55
adjusted variance 54335.37

Ho: ureum(kel_dr~2==0) = ureum(kel_dr~2==1)
z = -3.657
Prob > |z| = 0.0003

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	74	4431.5	5143
1	64	5159.5	4448
combined	138	9591	9591

unadjusted variance 54858.67
adjustment for ties -72.14
adjusted variance 54786.52

Ho: ureum(mortal~s==0) = ureum(mortal~s==1)
z = -3.040
Prob > |z| = 0.0024

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	77	4923.5	5351.5
1	61	4667.5	4239.5
combined	138	9591	9591

unadjusted variance 54406.92
adjustment for ties -13.54
adjusted variance 54393.38

Ho: kreati~n(kel_dr~2==0) = kreati~n(kel_dr~2==1)
z = -1.835
Prob > |z| = 0.0665

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	74	4927.5	5143
1	64	4663.5	4448
combined	138	9591	9591

unadjusted variance 54858.67
adjustment for ties -13.65
adjusted variance 54845.01

Ho: kreati~n(mortal~s==0) = kreati~n(mortal~s==1)
z = -0.920
Prob > |z| = 0.3575

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	59	2965	3333.5
1	53	3363	2994.5
combined	112	6328	6328

unadjusted variance 29445.92
adjustment for ties -17.86
adjusted variance 29428.06

Ho: ALT(kel_dr~2==0) = ALT(kel_dr~2==1)
z = -2.148
Prob > |z| = 0.0317

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	59	3031	3333.5
1	53	3297	2994.5
combined	112	6328	6328

unadjusted variance 29445.92
adjustment for ties -17.86
adjusted variance 29428.06

Ho: ALT(mortal~s==0) = ALT(mortal~s==1)
z = -1.763
Prob > |z| = 0.0778

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	59	3049	3333.5
1	53	3279	2994.5
combined	112	6328	6328

unadjusted variance 29445.92
adjustment for ties -14.71
adjusted variance 29431.20

Ho: AST(kel_dr~2==0) = AST(kel_dr~2==1)
z = -1.658
Prob > |z| = 0.0972

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	59	2869	3333.5
1	53	3459	2994.5
combined	112	6328	6328

unadjusted variance 29445.92
adjustment for ties -14.71
adjusted variance 29431.20

Ho: AST(mortal~s==0) = AST(mortal~s==1)
z = -2.708
Prob > |z| = 0.0068

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	55	3373	3107.5
1	57	2955	3220.5
combined	112	6328	6328

unadjusted variance 29521.25
adjustment for ties -88.39
adjusted variance 29432.86

Ho: albumin(kel_dr~2==0) = albumin(kel_dr~2==1)
z = 1.548
Prob > |z| = 0.1217

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	58	3674	3277
1	54	2654	3051
combined	112	6328	6328

unadjusted variance 29493.00
adjustment for ties -88.30
adjusted variance 29404.70

Ho: albumin(mortal~s==0) = albumin(mortal~s==1)
z = 2.315
Prob > |z| = 0.0206

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	34	1115	1394
1	47	2206	1927
combined	81	3321	3321

unadjusted variance 10919.67
adjustment for ties 0.00
adjusted variance 10919.67

Ho: ferritin(mortal~s==0) = ferritin(mortal~s==1)
z = -2.670
Prob > |z| = 0.0076

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	33	1097	1353
1	48	2224	1968
combined	81	3321	3321

unadjusted variance 10824.00
adjustment for ties 0.00
adjusted variance 10824.00

Ho: ferritin(kel_dr~2==0) = ferritin(kel_dr~2==1)
z = -2.461
Prob > |z| = 0.0139

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	22	482	737
1	44	1729	1474
combined	66	2211	2211

unadjusted variance 5404.67
adjustment for ties -1.02
adjusted variance 5403.65

Ho: prokal~n(mortal~s==0) = prokal~n(mortal~s==1)
z = -3.469
Prob > |z| = 0.0005

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	22	549	737
1	44	1662	1474
combined	66	2211	2211

unadjusted variance 5404.67
adjustment for ties -1.02
adjusted variance 5403.65

Ho: prokal~n(kel_dr~2==0) = prokal~n(kel_dr~2==1)
z = -2.557
Prob > |z| = 0.0105

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

kel_drjt2	obs	rank sum	expected
0	83	5699	6059
1	62	4886	4526
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 62609.67
adjustment for ties -1.36
adjusted variance 62608.31

Ho: Nets(kel_dr~2==0) = Nets(kel_dr~2==1)
z = -1.439
Prob > |z| = 0.1502

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

mortalitas	obs	rank sum	expected
0	80	5512.5	5840
1	65	5072.5	4745
combined	145	10585	10585

unadjusted variance 63266.67
adjustment for ties -1.37
adjusted variance 63265.30

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
z = -1.302
Prob > |z| = 0.1929

Uji bivariat data kategorik

kelompok umur	kelompok derajat2 0	1	Total
1	18	21	39
	22.3	16.7	39.0
2	29	25	54
	30.9	23.1	54.0
3	26	13	39
	22.3	16.7	39.0
4	10	3	13
	7.4	5.6	13.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(3) = 5.7080 Pr = 0.127
Fisher's exact = 0.133

kelompok umur	kematian subyek 0	1	Total
1	17	22	39
	21.5	17.5	39.0
2	30	24	54
	29.8	24.2	54.0
3	24	15	39
	21.5	17.5	39.0
4	9	4	13
	7.2	5.8	13.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(3) = 3.7966 Pr = 0.284
Fisher's exact = 0.296

jenis kelamin subyek	kelompok derajat2 0	1	Total
1	30	28	58
	33.2	24.8	58.0
2	53	34	87
	49.8	37.2	87.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.2022 Pr = 0.273
Fisher's exact = 0.306
1-sided Fisher's exact = 0.177

jenis kelamin subyek	kematian subyek 0	1	Total
1	30	28	58
	32.0	26.0	58.0
2	50	37	87
	48.0	39.0	87.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.4647 Pr = 0.495
Fisher's exact = 0.502
1-sided Fisher's exact = 0.304

gejala pilek	kelompok derajat2 0	1	Total
0	79 78.4	58 58.6	137 137.0
1	4 4.6	4 3.4	8 8.0
Total	83 83.0	62 62.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 0.1814 Pr = 0.670
Fisher's exact = 0.724
1-sided Fisher's exact = 0.470

gejala pilek	kematian subyek 0	1	Total
0	74 75.6	63 61.4	137 137.0
1	6 4.4	2 3.6	8 8.0
Total	80 80.0	65 65.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 1.3459 Pr = 0.246
Fisher's exact = 0.297
1-sided Fisher's exact = 0.216

gejala sakit tenggorokan	kematian subyek 0	1	Total
0	76 76.7	63 62.3	139 139.0
1	4 3.3	2 2.7	6 6.0
Total	80 80.0	65 65.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 0.3343 Pr = 0.563
Fisher's exact = 0.691
1-sided Fisher's exact = 0.443

gejala sakit tenggorokan	kelompok derajat2 0	1	Total
0	79 79.6	60 59.4	139 139.0
1	4 3.4	2 2.6	6 6.0
Total	83 83.0	62 62.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 0.2272 Pr = 0.634
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.486

gejala demam	kematian subyek 0	1	Total
0	46 46.9	39 38.1	85 85.0
1	34 33.1	26 26.9	60 60.0
Total	80 80.0	65 65.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 0.0924 Pr = 0.761
Fisher's exact = 0.866
1-sided Fisher's exact = 0.447

gejala demam	kelompok derajat2 0	1	Total
0	53 48.7	32 36.3	85 85.0
1	30 34.3	30 25.7	60 60.0
Total	83 83.0	62 62.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 2.1929 Pr = 0.139
Fisher's exact = 0.173
1-sided Fisher's exact = 0.095

gejala lesulemas	kelompok derajat2 0	1	Total
0	53	40	93
	53.2	39.8	93.0
1	30	22	52
	29.8	22.2	52.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0067 Pr = 0.935
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.538

gejala lesulemas	kematian subyek 0	1	Total
0	56	37	93
	51.3	41.7	93.0
1	24	28	52
	28.7	23.3	52.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 2.6662 Pr = 0.102
Fisher's exact = 0.119
1-sided Fisher's exact = 0.072

gejala nyeri otot	kelompok derajat2 0	1	Total
0	80	61	141
	80.7	60.3	141.0
1	3	1	4
	2.3	1.7	4.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.5300 Pr = 0.467
Fisher's exact = 0.636
1-sided Fisher's exact = 0.426

gejala nyeri otot	kematian subyek 0	1	Total
0	78	63	141
	77.8	63.2	141.0
1	2	2	4
	2.2	1.8	4.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0445 Pr = 0.833
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.608

gejala sakit kepala	kelompok derajat2 0	1	Total
0	78	48	126
	72.1	53.9	126.0
1	5	14	19
	10.9	8.1	19.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 8.5438 Pr = 0.003
Fisher's exact = 0.005
1-sided Fisher's exact = 0.004

gejala sakit kepala	kematian subyek 0	1	Total
0	72	54	126
	69.5	56.5	126.0
1	8	11	19
	10.5	8.5	19.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.5095 Pr = 0.219
Fisher's exact = 0.229
1-sided Fisher's exact = 0.163

gejala mual muntah	kelompok derajat2 0	1	Total
0	67	49	116
	66.4	49.6	116.0
1	16	13	29
	16.6	12.4	29.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0634 Pr = 0.801
Fisher's exact = 0.836
1-sided Fisher's exact = 0.481

gejala sesak	kematian subyek 0	1	Total
0	36	11	47
	25.9	21.1	47.0
1	44	54	98
	54.1	43.9	98.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 12.9047 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

gejala nyeri abdomen	kelompok derajat2 0	1	Total
0	62	58	120
	68.7	51.3	120.0
1	21	4	25
	14.3	10.7	25.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 8.8373 Pr = 0.003
Fisher's exact = 0.003
1-sided Fisher's exact = 0.002

gejala nyeri abdomen	kematian subyek 0	1	Total
0	63	57	120
	66.2	53.8	120.0
1	17	8	25
	13.8	11.2	25.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 2.0098 Pr = 0.156
Fisher's exact = 0.188
1-sided Fisher's exact = 0.115

gejala sesak	kelompok derajat2 0	1	Total
0	40	7	47
	26.9	20.1	47.0
1	43	55	98
	56.1	41.9	98.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 22.0610 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

gejala mual muntah	kematian subyek 0	1	Total
0	68	48	116
	64.0	52.0	116.0
1	12	17	29
	16.0	13.0	29.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 2.7885 Pr = 0.095
Fisher's exact = 0.101
1-sided Fisher's exact = 0.072

gejala diare	kelompok derajat2 0	1	Total
0	81	60	141
	80.7	60.3	141.0
1	2	2	4
	2.3	1.7	4.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0881 Pr = 0.767
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.574

gejala diare	kematian subyek 0	1	Total
0	78	63	141
	77.8	63.2	141.0
1	2	2	4
	2.2	1.8	4.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0445 Pr = 0.833
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.608

gejala hilang penciuman	kelompok derajat2 0	1	Total
0	81	58	139
	79.6	59.4	139.0
1	2	4	6
	3.4	2.6	6.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.4617 Pr = 0.227
Fisher's exact = 0.402
1-sided Fisher's exact = 0.215

gejala hilang penciuman	kematian subyek 0	1	Total
0	77	62	139
	76.7	62.3	139.0
1	3	3	6
	3.3	2.7	6.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0677 Pr = 0.795
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.557

gejala mata merah	kematian subyek 0	1	Total
0	80	65	145
	80.0	65.0	145.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

gejala mata merah	kelompok derajat2 0	1	Total
0	83	62	145
	83.0	62.0	145.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Komorbid

komorbid	kelompok derajat2 0	1	Total
0	22	4	26
	14.9	11.1	26.0
1	61	58	119
	68.1	50.9	119.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 9.6992 Pr = 0.002
Fisher's exact = 0.002
1-sided Fisher's exact = 0.001

komorbid	kematian subyek 0	1	Total
0	20	6	26
	14.3	11.7	26.0
1	60	59	119
	65.7	53.3	119.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 6.0600 Pr = 0.014
Fisher's exact = 0.017
1-sided Fisher's exact = 0.011

Ko_hipertensi	kelompok derajat2 0	1	Total
0	66	28	94
	53.8	40.2	94.0
1	17	34	51
	29.2	21.8	51.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 18.3724 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

Ko_hipertensi	kematian subyek 0	1	Total
0	59	35	94
	51.9	42.1	94.0
1	21	30	51
	28.1	22.9	51.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 6.2309 Pr = 0.013
Fisher's exact = 0.015
1-sided Fisher's exact = 0.010

Ko_DM	kelompok derajat2 0	1	Total
0	72	48	120
	68.7	51.3	120.0
1	11	14	25
	14.3	10.7	25.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 2.1640 Pr = 0.141
Fisher's exact = 0.183
1-sided Fisher's exact = 0.106

Ko_hipertensi	kematian subyek 0	1	Total
0	59	35	94
	51.9	42.1	94.0
1	21	30	51
	28.1	22.9	51.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 6.2309 Pr = 0.013
Fisher's exact = 0.015
1-sided Fisher's exact = 0.010

Ko_jantung	kelompok derajat2 0	1	Total
0	68	47	115
	65.8	49.2	115.0
1	15	15	30
	17.2	12.8	30.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.8104 Pr = 0.368
Fisher's exact = 0.411
1-sided Fisher's exact = 0.243

Ko_jantung	kematian subyek 0	1	Total
0	66	49	115
	63.4	51.6	115.0
1	14	16	30
	16.6	13.4	30.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.1065 Pr = 0.293
Fisher's exact = 0.310
1-sided Fisher's exact = 0.199

Ko_ginjal	kelompok derajat2 0	1	Total
0	68	45	113
	64.7	48.3	113.0
1	15	17	32
	18.3	13.7	32.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.8029 Pr = 0.179
Fisher's exact = 0.225
1-sided Fisher's exact = 0.127

Ko_ginjal	kematian subyek 0	1	Total
0	67	46	113
	62.3	50.7	113.0
1	13	19	32
	17.7	14.3	32.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 3.5135 Pr = 0.061
Fisher's exact = 0.072
1-sided Fisher's exact = 0.047

Ko_PPOK	kelompok derajat2 0	1	Total
0	82	61	143
	81.9	61.1	143.0
1	1	1	2
	1.1	0.9	2.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0434 Pr = 0.835
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.674

Ko_PPOK	kematian subyek 0	1	Total
0	79	64	143
	78.9	64.1	143.0
1	1	1	2
	1.1	0.9	2.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0219 Pr = 0.882
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.697

GABUNGAN KANKER	kelompok derajat2 0	1	Total
0	64	57	121
	69.3	51.7	121.0
1	19	5	24
	13.7	10.3	24.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 5.6487 Pr = 0.017
Fisher's exact = 0.023
1-sided Fisher's exact = 0.014

GABUNGAN KANKER	kematian subyek 0	1	Total
0	65	56	121
	66.8	54.2	121.0
1	15	9	24
	13.2	10.8	24.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.6244 Pr = 0.429
Fisher's exact = 0.504
1-sided Fisher's exact = 0.287

gangguan imun	kelompok derajat2 0	1	Total
0	80	57	137
	78.4	58.6	137.0
1	3	5	8
	4.6	3.4	8.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.3482 Pr = 0.246
Fisher's exact = 0.288
1-sided Fisher's exact = 0.213

gangguan imun	kematian subyek 0	1	Total
0	78	59	137
	75.6	61.4	137.0
1	2	6	8
	4.4	3.6	8.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 3.1167 Pr = 0.077
Fisher's exact = 0.140
1-sided Fisher's exact = 0.081

Onset

Kel_onset	kelompok derajat2 0	1	Total
0	43	39	82
	44.3	37.7	82.0
1	25	19	44
	23.7	20.3	44.0
Total	68	58	126
	68.0	58.0	126.0

Pearson chi2(1) = 0.2210 Pr = 0.638
Fisher's exact = 0.709
1-sided Fisher's exact = 0.389

Kel_onset	kelompok derajat2 0	1	Total
0	43	39	82
	44.3	37.7	82.0
1	25	19	44
	23.7	20.3	44.0
Total	68	58	126
	68.0	58.0	126.0

Pearson chi2(1) = 0.2210 Pr = 0.638
Fisher's exact = 0.709
1-sided Fisher's exact = 0.389

penyakit hati	kelompok derajat2 0	1	Total
0	81	60	141
	80.7	60.3	141.0
1	2	2	4
	2.3	1.7	4.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0881 Pr = 0.767
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.574

penyakit hati	kematian subyek 0	1	Total
0	78	63	141
	77.8	63.2	141.0
1	2	2	4
	2.2	1.8	4.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.0445 Pr = 0.833
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.608

kesadaran	kelompok derajat2 0	1	Total
0	81	31	112
	64.1	47.9	112.0
1	2	31	33
	18.9	14.1	33.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 45.7240 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

kesadaran	kematian subyek 0	1	Total
0	76	36	112
	61.8	50.2	112.0
1	4	29	33
	18.2	14.8	33.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 32.0160 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

pengelompokkan nadi	kelompok derajat2 0	1	Total
0	69	47	116
	66.4	49.6	116.0
1	14	15	29
	16.6	12.4	29.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.1905 Pr = 0.275
Fisher's exact = 0.300
1-sided Fisher's exact = 0.189

pengelompokkan nadi	kematian subyek 0	1	Total
0	68	48	116
	64.0	52.0	116.0
1	12	17	29
	16.0	13.0	29.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 2.7885 Pr = 0.095
Fisher's exact = 0.101
1-sided Fisher's exact = 0.072

pengelompokkan laju pernafasan	kelompok derajat2 0	1	Total
0	68 53.2	25 39.8	93 93.0
1	15 29.8	37 22.2	52 52.0
Total	83 83.0	62 62.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 26.7082 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

pengelompokkan laju pernafasan	kematian subyek 0	1	Total
0	60 51.3	33 41.7	93 93.0
1	20 28.7	32 23.3	52 52.0
Total	80 80.0	65 65.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 9.1542 Pr = 0.002
Fisher's exact = 0.003
1-sided Fisher's exact = 0.002

Kelompok sistolik	kelompok derajat2 0	1	Total
0	63 52.5	28 38.5	91 91.0
1	20 30.5	33 22.5	53 53.0
Total	83 83.0	61 61.0	144 144.0

Pearson chi2(1) = 13.6067 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

Kelompok sistolik	kematian subyek 0	1	Total
0	58 50.6	33 40.4	91 91.0
1	22 29.4	31 23.6	53 53.0
Total	80 80.0	64 64.0	144 144.0

Pearson chi2(1) = 6.7014 Pr = 0.010
Fisher's exact = 0.015
1-sided Fisher's exact = 0.008

kelompok diastolik2	kelompok derajat2 0	1	Total
0	10 15.6	17 11.4	27 27.0
1	73 67.4	44 49.6	117 117.0
Total	83 83.0	61 61.0	144 144.0

Pearson chi2(1) = 5.7766 Pr = 0.016
Fisher's exact = 0.019
1-sided Fisher's exact = 0.015

kelompok diastolik2	kematian subyek 0	1	Total
0	10 15.0	17 12.0	27 27.0
1	70 65.0	47 52.0	117 117.0
Total	80 80.0	64 64.0	144 144.0

Pearson chi2(1) = 4.6154 Pr = 0.032
Fisher's exact = 0.052
1-sided Fisher's exact = 0.027

CVD	kelompok derajat2 0	1	Total
0	80 72.7	47 54.3	127 127.0
1	3 10.3	15 7.7	18 18.0
Total	83 83.0	62 62.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 13.8234 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

CVD	kematian subyek 0	1	Total
0	78 70.1	49 56.9	127 127.0
1	2 9.9	16 8.1	18 18.0
Total	80 80.0	65 65.0	145 145.0

Pearson chi2(1) = 16.1318 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

kehamilan	kematian subyek 0	1	Total
0	68	60	128
	70.6	57.4	128.0
1	12	5	17
	9.4	7.6	17.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.8504 Pr = 0.174
Fisher's exact = 0.203
1-sided Fisher's exact = 0.135

kehamilan	kelompok derajat2 0	1	Total
0	72	56	128
	73.3	54.7	128.0
1	11	6	17
	9.7	7.3	17.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.4384 Pr = 0.508
Fisher's exact = 0.607
1-sided Fisher's exact = 0.348

kelompok IMT ASIA	kelompok derajat2 0	1	Total
0	32	17	49
	29.2	19.8	49.0
1	33	27	60
	35.8	24.2	60.0
Total	65	44	109
	65.0	44.0	109.0

Pearson chi2(1) = 1.1901 Pr = 0.275
Fisher's exact = 0.328
1-sided Fisher's exact = 0.186

kelompok IMT ASIA	kematian subyek 0	1	Total
0	27	22	49
	28.8	20.2	49.0
1	37	23	60
	35.2	24.8	60.0
Total	64	45	109
	64.0	45.0	109.0

Pearson chi2(1) = 0.4795 Pr = 0.489
Fisher's exact = 0.559
1-sided Fisher's exact = 0.309

kelompok suhu	kelompok derajat2 0	1	Total
0	71	49	120
	68.7	51.3	120.0
1	12	13	25
	14.3	10.7	25.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 1.0541 Pr = 0.305
Fisher's exact = 0.375
1-sided Fisher's exact = 0.210

kelompok suhu	kematian subyek 0	1	Total
0	65	55	120
	66.2	53.8	120.0
1	15	10	25
	13.8	11.2	25.0
Total	80	65	145
	80.0	65.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.2847 Pr = 0.594
Fisher's exact = 0.662
1-sided Fisher's exact = 0.379

TB paru	kelompok derajat2 0	1	Total
0	81	59	140
	80.1	59.9	140.0
1	2	3	5
	2.9	2.1	5.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.6290 Pr = 0.428
Fisher's exact = 0.651
1-sided Fisher's exact = 0.364

TB paru	kelompok derajat2 0	1	Total
0	81	59	140
	80.1	59.9	140.0
1	2	3	5
	2.9	2.1	5.0
Total	83	62	145
	83.0	62.0	145.0

Pearson chi2(1) = 0.6290 Pr = 0.428
Fisher's exact = 0.651
1-sided Fisher's exact = 0.364

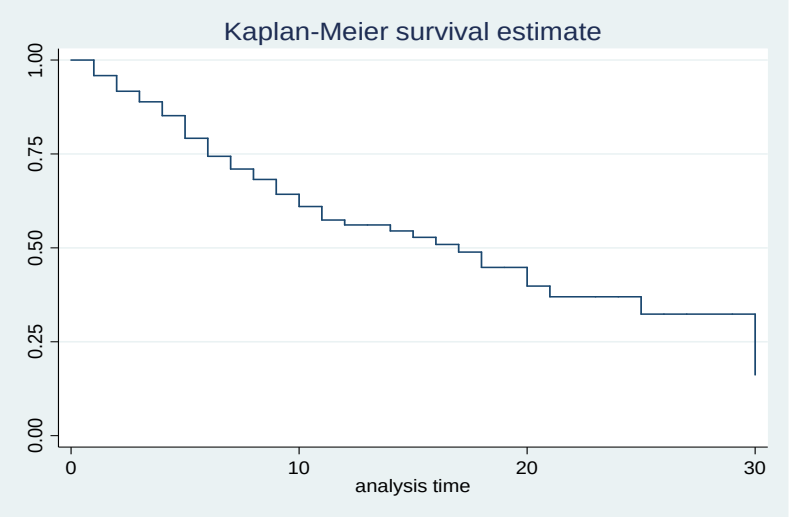
kelompok SO2	kelompok derajat2 0	1	Total
0	49	22	71
	39.0	32.0	71.0
1	23	37	60
	33.0	27.0	60.0
Total	72	59	131
	72.0	59.0	131.0

Pearson chi2(1) = 12.3660 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.001
1-sided Fisher's exact = 0.000

kelompok SO2	kematian subyek 0	1	Total
0	51	20	71
	37.9	33.1	71.0
1	19	41	60
	32.1	27.9	60.0
Total	70	61	131
	70.0	61.0	131.0

Pearson chi2(1) = 21.0831 Pr = 0.000
Fisher's exact = 0.000
1-sided Fisher's exact = 0.000

Uji *survival*




```
. stsum, by(Kel_NETs2)

         failure _d:  mortalitas == 1
   analysis time _t:  LOS_survival
```

Kel_NE~2	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time 25%	50%	75%
0	692	.0419075	71	8	17	30
1	748	.0481283	74	6	20	30
total	1440	.0451389	145	6	17	30

```
      failure _d:  mortalitas == 1
analysis time _t:  LOS_survival
```

Log-rank test for equality of survivor functions

Kel_NETs2	Events observed	Events expected
0	29	30.97
1	36	34.03
Total	65	65.00

chi2(1) = 0.25
Pr>chi2 = 0.6143

No. of subjects = 145
No. of failures = 65
Time at risk = 1440

Log likelihood = -277.03072

Number of obs = 145

LR chi2(1) = 0.24
Prob > chi2 = 0.6218

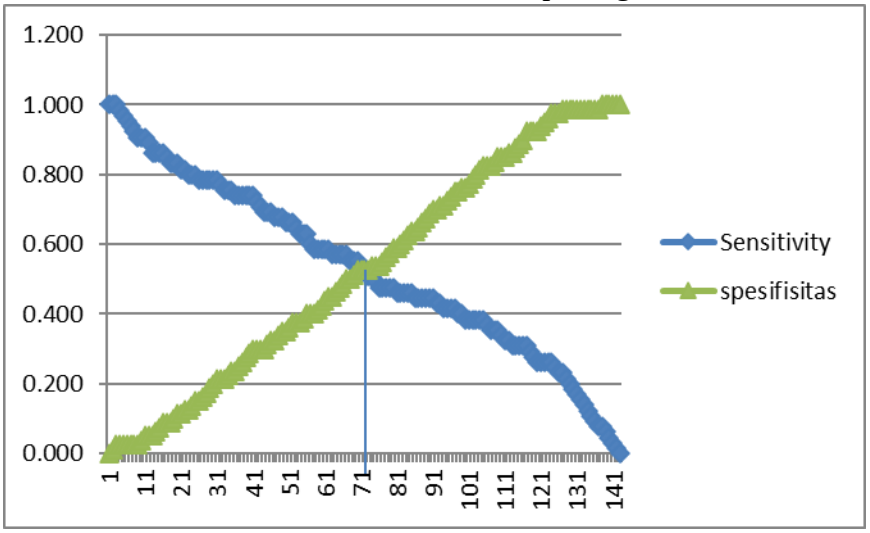
_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kel_NETs2	1.13162	.2841368	0.49	0.622	.6917889	1.85109

Test of proportional-hazards assumption

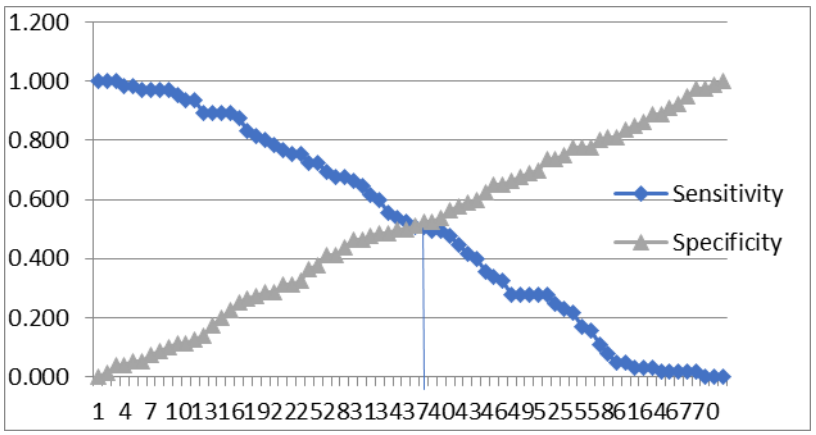
Time: Time

	chi2	df	Prob>chi2
global test	0.95	1	0.3298

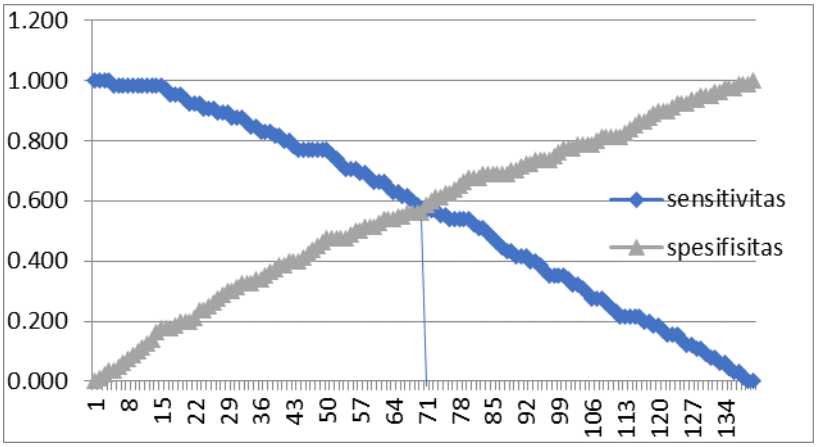
Kurva ROC untuk menentukan titik potong kadar NETs



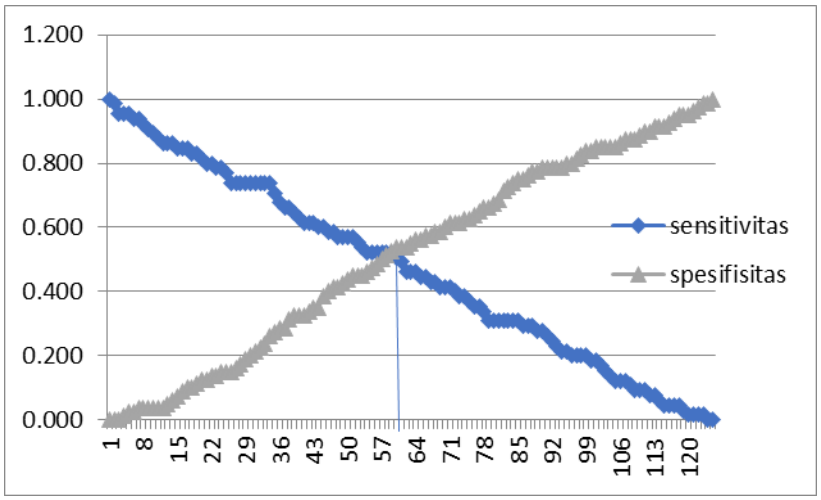
Hemoglobin



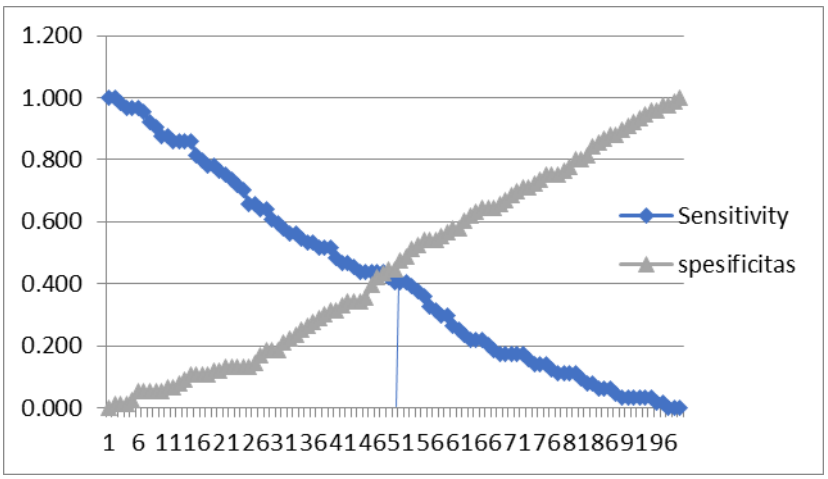
Leukosit



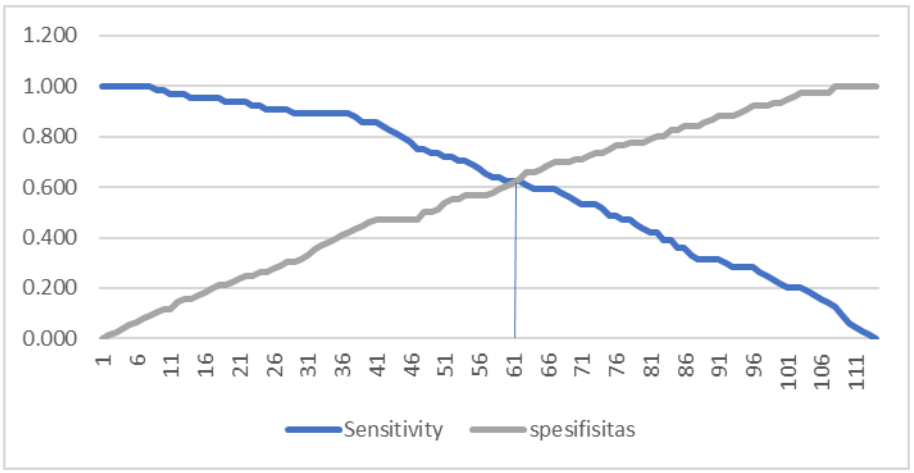
Trombosit



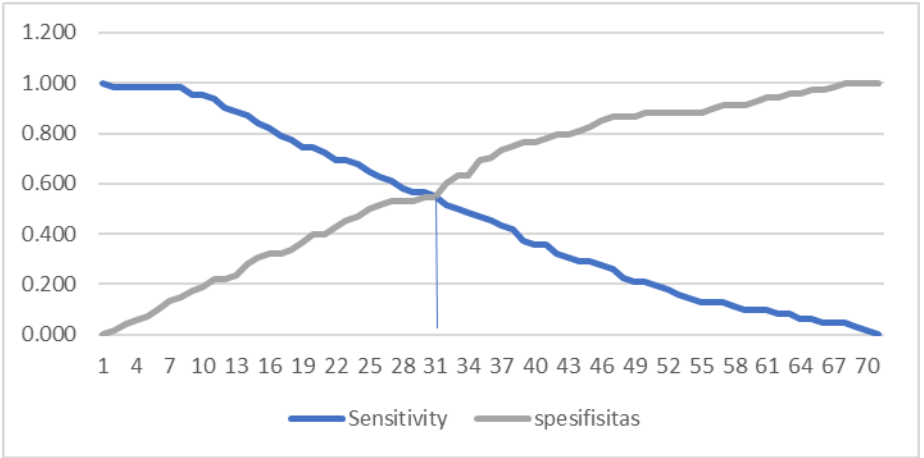
Hitung limfosit absolut



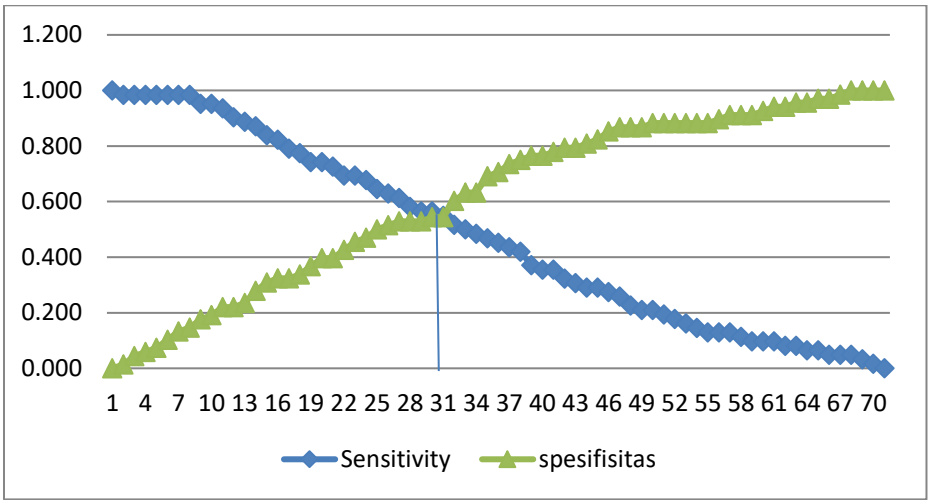
Rasio Neutrofil limfosit



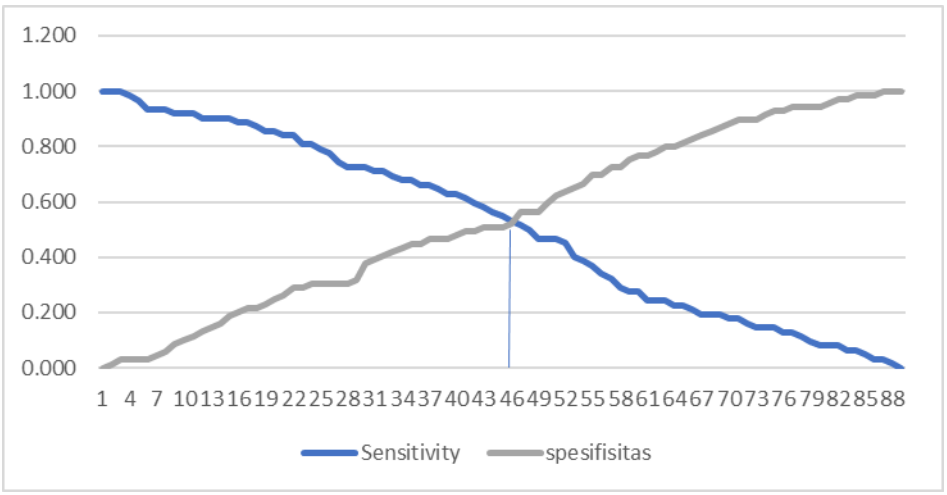
Trombosit



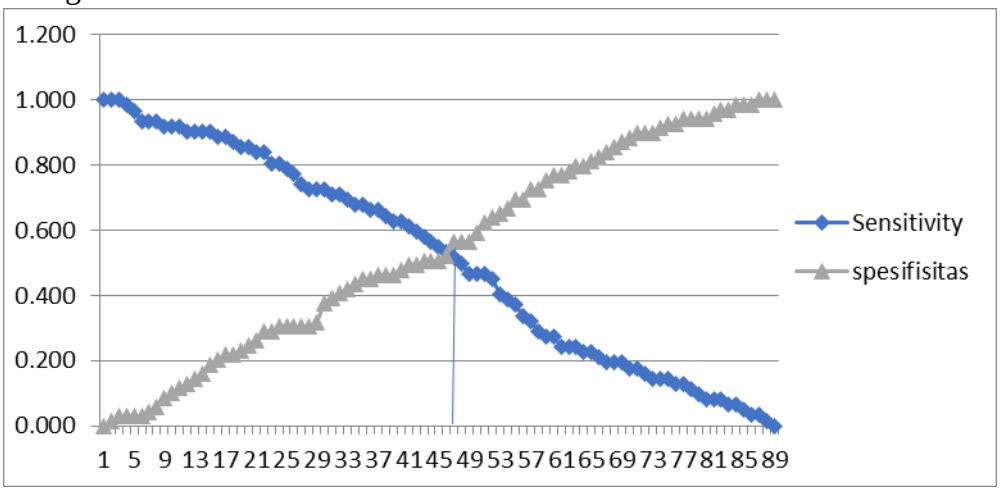
PT



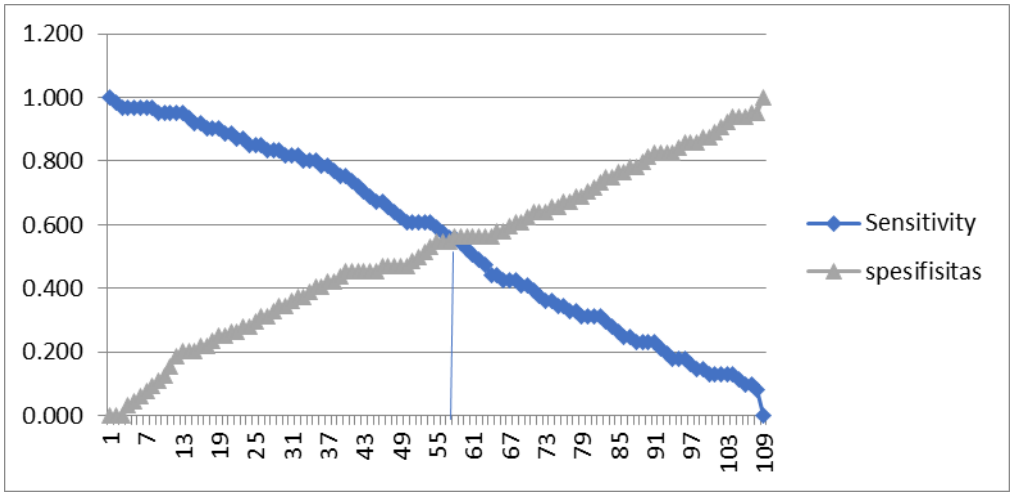
APTT



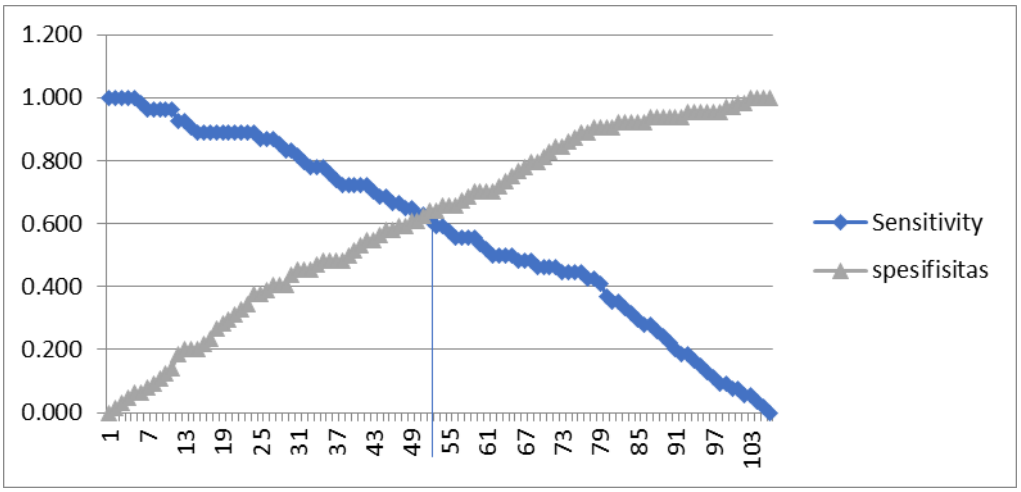
Fibrinogen



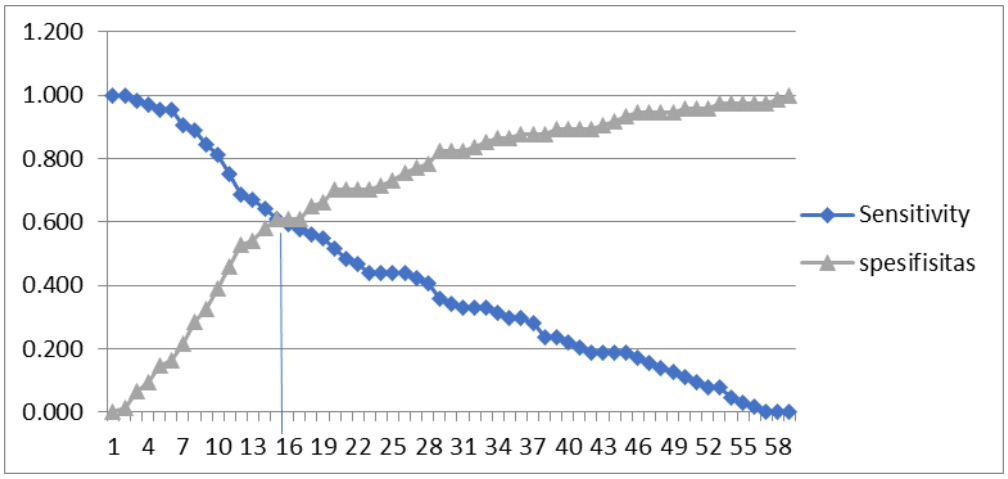
D-dimer



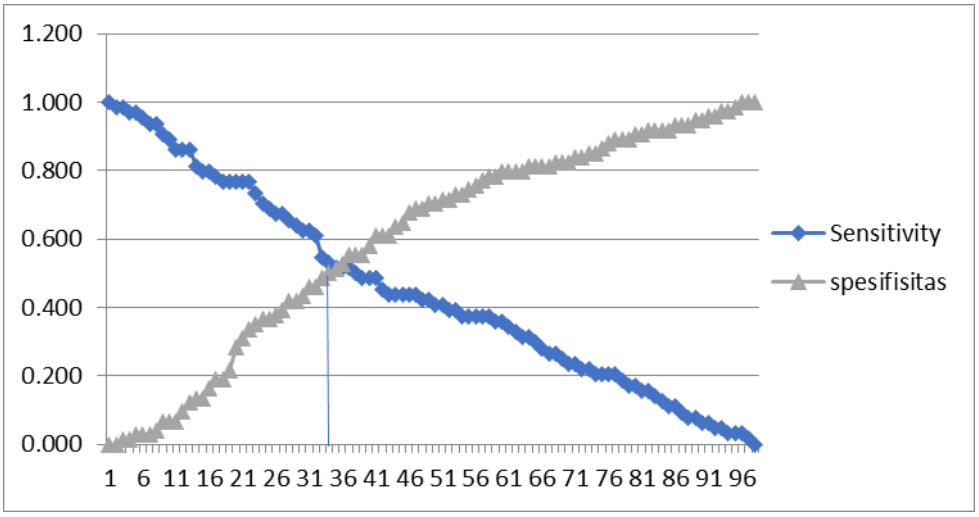
CRP



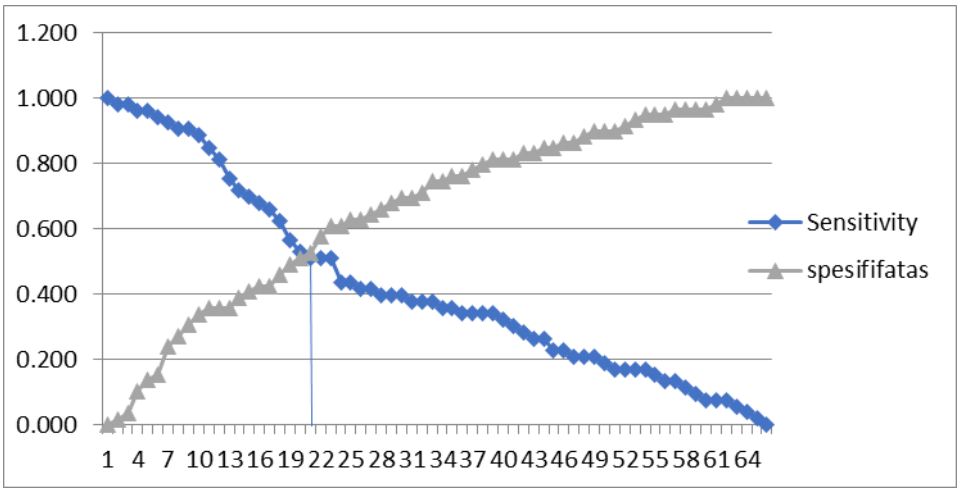
Ureum



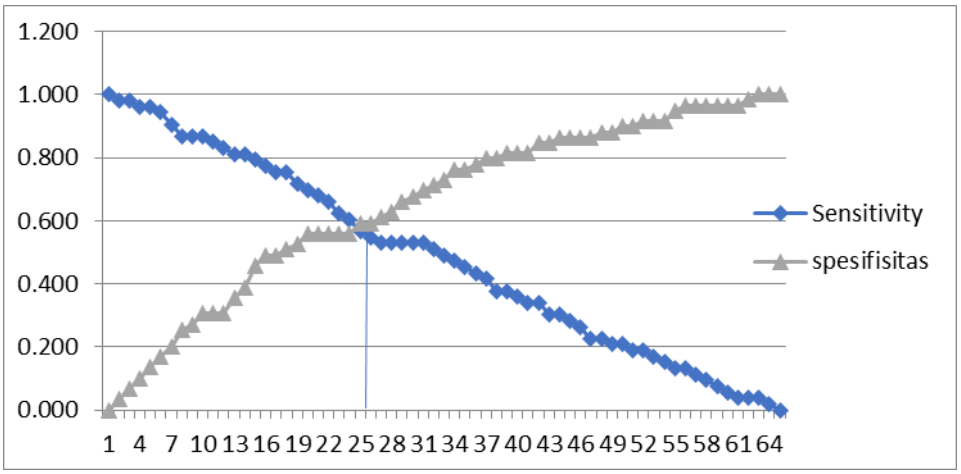
Kreatinin



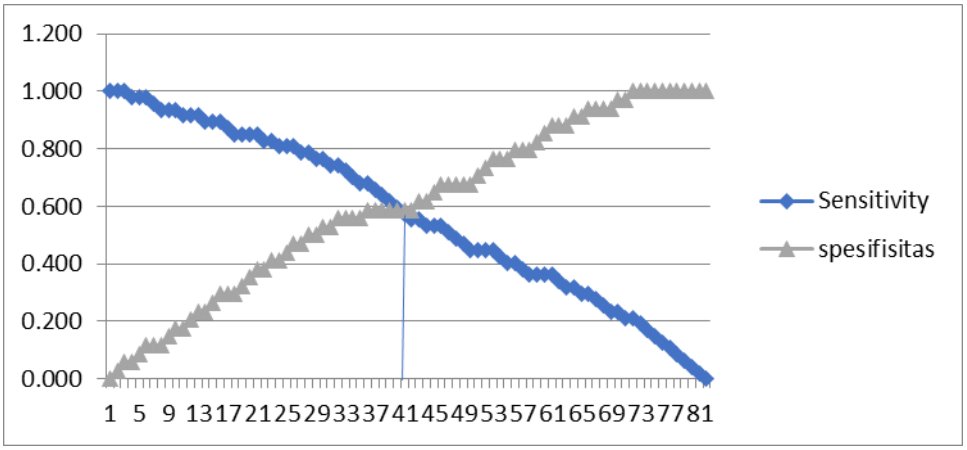
ALT



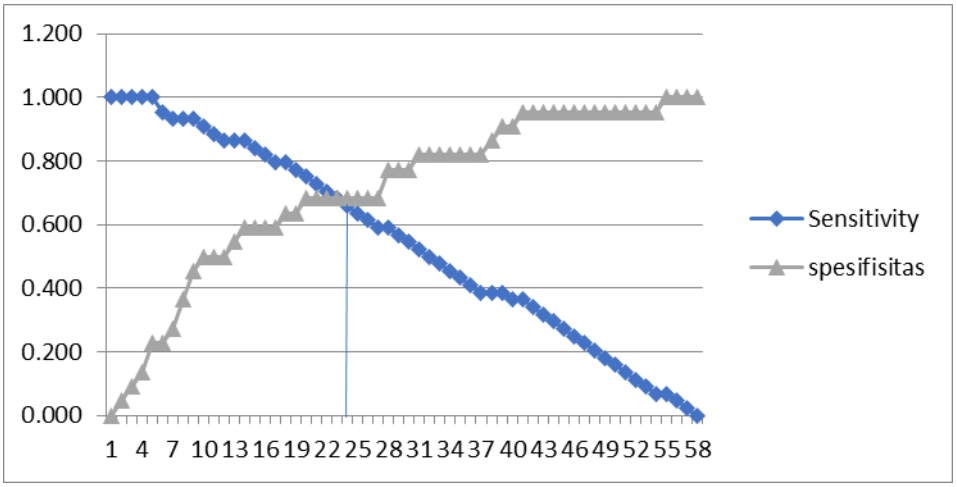
AST



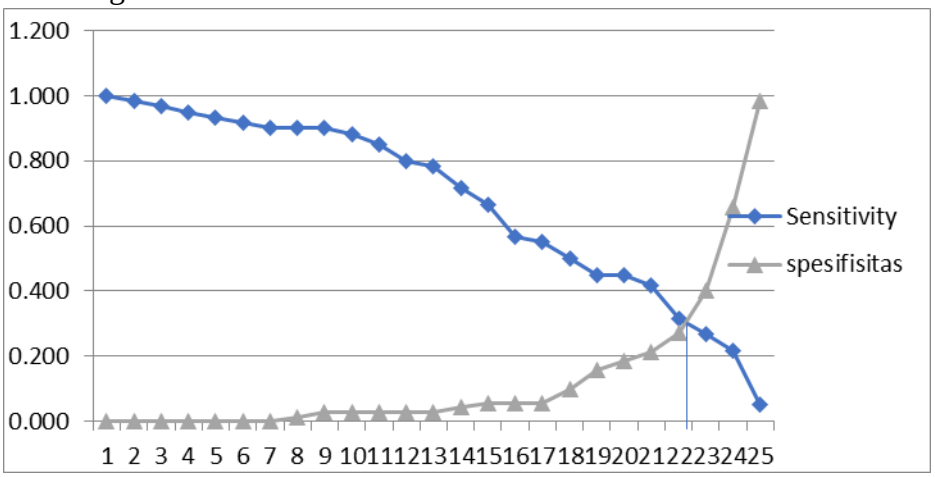
Ferritin



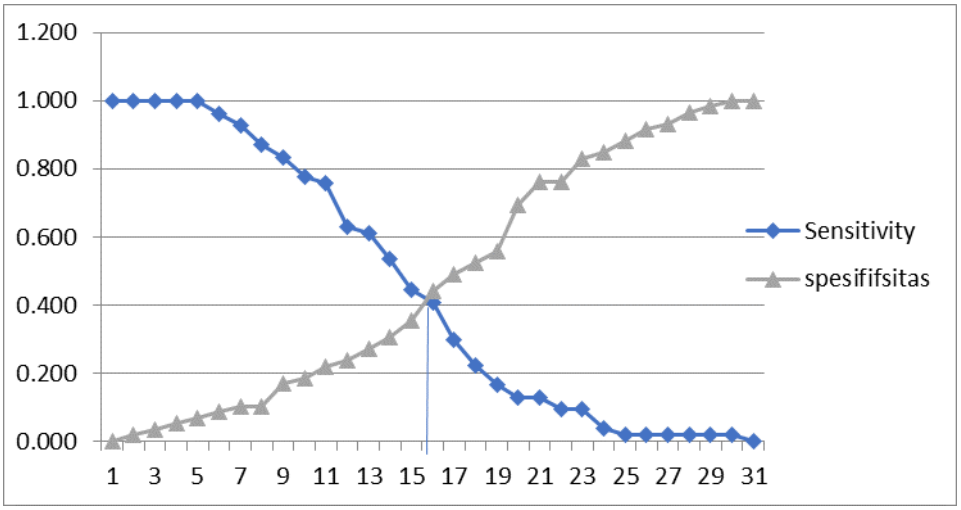
Prokalsitonin



Saturasi Oksigen



Albumin



Hazard Ratio dan 95%CI

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Sex	.8220311	.2072758	-0.78	0.437	.501484	1.347471

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kel_Umur2	1.106832	.2959422	0.38	0.704	.6553742	1.869279

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
batuk	.5850612	.1509322	-2.08	0.038	.352867	.9700442

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
pilek	.5154999	.3715607	-0.92	0.358	.1255167	2.117169

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
sakittengg~n	.8144237	.5860366	-0.29	0.775	.1987694	3.336963

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
sesak	2.284095	.7561356	2.50	0.013	1.193793	4.370179

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
demam	.8464358	.2161184	-0.65	0.514	.5131671	1.396141

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
sakitkepala	1.319787	.4379244	0.84	0.403	.6887519	2.528977

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
lesulemas	1.407221	.3544838	1.36	0.175	.8588982	2.305594

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
nyeriotot	1.103623	.796795	0.14	0.891	.2680831	4.543308

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
mual_muntah	1.41151	.3995274	1.22	0.223	.8104977	2.458195

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
nyeri_abd	.6630922	.2509012	-1.09	0.278	.3158609	1.392041

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
diare	1.325102	.9568966	0.39	0.697	.3217884	5.456674

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
hlg_penciu~a	.9917631	.5878549	-0.01	0.989	.3103624	3.169179

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
mata_merah	1	(omitted)				

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
hipertensi	1.377605	.3470933	1.27	0.204	.8407385	2.257296

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
DM	.8219302	.2747919	-0.59	0.558	.4268319	1.582752

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
jantung	1.07353	.3120786	0.24	0.807	.6072497	1.897847

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
ginjal	1.423762	.3920465	1.28	0.199	.8299478	2.44244

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
PPOK	1.098224	1.11028	0.09	0.926	.1514067	7.96593

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
GAB_KANKER	.5975391	.2165205	-1.42	0.155	.2937178	1.215633

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	2.784402	1.208235	2.36	0.018	1.189515	6.517691

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
CVD	3.193444	.9341129	3.97	0.000	1.800009	5.665574

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
TBC	1.383806	.8202422	0.55	0.584	.4330428	4.422008

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
PYKT_hati	1.266585	.9133489	0.33	0.743	.3081932	5.205297

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
hamil	1.14481	.5378658	0.29	0.773	.4558413	2.875102

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kesadaran	5.20199	1.383588	6.20	0.000	3.08868	8.761249

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kelompok_n~i	1.361963	.385293	1.09	0.275	.7822839	2.37119

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kelompok_t~r	.753671	.2604941	-0.82	0.413	.3828052	1.483836

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kelompok_RR	1.622085	.4035324	1.94	0.052	.9961321	2.641377

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_dias2	.5532613	.1575506	-2.08	0.038	.3166183	.966773

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kelompok_S~k	1.244597	.3138185	0.87	0.386	.7592814	2.040115

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_IMT	.9316464	.3070849	-0.21	0.830	.4882948	1.777543

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_SO2	2.246704	.6160186	2.95	0.003	1.312674	3.845341

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kel_Hb	.7952846	.199584	-0.91	0.361	.4863016	1.300587

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kel_WBC	1.816513	.4615819	2.35	0.019	1.10394	2.989039

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_Plt	1.036611	.2628454	0.14	0.887	.6306426	1.703917

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_ALC	1.091447	.2754383	0.35	0.729	.6655686	1.789833

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kel_NLR	1.761581	.4556724	2.19	0.029	1.061012	2.924725

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kel_PT	1.187587	.3055861	0.67	0.504	.7171942	1.9665

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_APTT	1.21424	.3098333	0.76	0.447	.7363873	2.002178

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_Fib	1.362294	.3533633	1.19	0.233	.8193679	2.264971

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_Ddimer	1.031429	.2697839	0.12	0.906	.6177263	1.722195

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_CRP	1.800226	.5107387	2.07	0.038	1.032367	3.139206

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_ur	2.025701	.5252077	2.72	0.006	1.21866	3.367194

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_cr	1.534878	.3928528	1.67	0.094	.9294124	2.534775

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_ALT	.9823359	.2712573	-0.06	0.949	.5717597	1.687744

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_AST	1.279163	.3555787	0.89	0.376	.7418407	2.205671

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_alb	1.146516	.321406	0.49	0.626	.661851	1.986094

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_fer	1.878518	.5803058	2.04	0.041	1.025333	3.441643

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
kel_PCT	2.454536	.8587392	2.57	0.010	1.23643	4.872694

Onset

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Kel_onset	.4588754	.1316277	-2.72	0.007	.2615344	.8051201

Uji Multivariat Model 1

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
batuk	.535645	.343585	-0.97	0.330	.1523635	1.883099
sesak	.3296888	.290831	-1.26	0.208	.0585096	1.857725
lesulemas	1.954284	1.319248	0.99	0.321	.5204514	7.338294
mual_muntah	.5150916	.4022234	-0.85	0.396	.1114809	2.379954
hipertensi	.5853406	.3061798	-1.02	0.306	.2099725	1.631755
ginjal	1.277239	.6602221	0.47	0.636	.4637404	3.517789
GAB_KANKER	.4566518	.4574485	-0.78	0.434	.064106	3.252908
Ggn_imun	15.12354	17.03464	2.41	0.016	1.66299	137.5364
CVD	.8321156	.6999682	-0.22	0.827	.1600149	4.327199
kesadaran	1.968999	1.452552	0.92	0.358	.4637725	8.359611
Kelompok_RR	1.059875	.5930396	0.10	0.917	.3539776	3.173465
kel_dias2	.887829	.4647562	-0.23	0.820	.3182341	2.47692
kel_SO2	.7457213	.4664951	-0.47	0.639	.218825	2.541301
Kel_onset	.5330438	.3122862	-1.07	0.283	.1690762	1.680518
Kel_WBC	1.185895	.5997419	0.34	0.736	.4401174	3.19539
Kel_NLR	.5398979	.3014747	-1.10	0.270	.1807205	1.612931
kel_Fib	2.354021	1.413761	1.43	0.154	.7254404	7.638691
kel_ur	1.027127	.6297853	0.04	0.965	.3088217	3.416177
kel_cr	.5737128	.3750415	-0.85	0.395	.1593148	2.066013
kel_CRP	.2138067	.1683255	-1.96	0.050	.0456971	1.000356
kel_fer	2.599211	1.519535	1.63	0.102	.8264512	8.17459
kel_PCT	14.66955	13.0798	3.01	0.003	2.555409	84.21181

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
batuk	.4073643	.1340652	-2.73	0.006	.213722	.7764557
Ggn_imun	4.186023	2.676809	2.24	0.025	1.195334	14.65933
kel_PCT	2.430914	.8730026	2.47	0.013	1.20249	4.914254

Uji Multivariat Model 2 (Anamnesis dan pemeriksaan fisk)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
batuk	1.226745	.4627959	0.54	0.588	.5856444	2.569653
sesak	1.40737	.5814075	0.83	0.408	.6262717	3.162667
lesulemas	.875617	.3029517	-0.38	0.701	.4444368	1.725116
mual_muntah	1.78971	.6749459	1.54	0.123	.8546188	3.747941
hipertensi	.7409376	.2465679	-0.90	0.368	.3859405	1.422469
ginjal	1.107156	.365621	0.31	0.758	.5795796	2.114973
GAB_KANKER	1.000042	.4609163	0.00	1.000	.4052304	2.467939
Ggn_imun	4.247037	2.080687	2.95	0.003	1.62581	11.09436
CVD	1.298159	.5821008	0.58	0.561	.5390694	3.126157
Kel_onset	.4577706	.1836265	-1.95	0.051	.2085468	1.004829
kesadaran	4.620596	1.920573	3.68	0.000	2.045936	10.43528
Kelompok_RR	2.501168	.8573146	2.67	0.007	1.277557	4.896723
kel_dias2	1.100091	.3975847	0.26	0.792	.5417454	2.233891
kel_SO2	2.072956	.6296563	2.40	0.016	1.142982	3.759593

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.498886	1.565573	2.80	0.005	1.455661	8.41006
kesadaran	4.0534	1.19344	4.75	0.000	2.276149	7.218356
Kelompok_RR	2.399768	.7103638	2.96	0.003	1.34339	4.286832
kel_SO2	1.972256	.5698625	2.35	0.019	1.119484	3.474634
Kel_onset	.4536437	.1530132	-2.34	0.019	.2342104	.8786656

Uji Multivariat Model 3 (Anamnesis)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
batuk	.8820705	.2817592	-0.39	0.694	.4716334	1.649689
sesak	2.724466	1.011772	2.70	0.007	1.315753	5.641417
lesulemas	1.183307	.3434227	0.58	0.562	.6699756	2.089948
mual_muntah	1.580017	.5257663	1.37	0.169	.8230307	3.033245
hipertensi	1.139624	.3453107	0.43	0.666	.6292803	2.063855
ginjal	1.116974	.342764	0.36	0.718	.6121198	2.038215
GAB_KANKER	.7773179	.3170028	-0.62	0.537	.3495143	1.728751
Ggn_imun	3.855699	1.825499	2.85	0.004	1.524396	9.752333
CVD	1.875981	.7673097	1.54	0.124	.8415339	4.18201
Kel_onset	.4603915	.1478204	-2.42	0.016	.2453734	.8638277

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
sesak	2.328419	.8099561	2.43	0.015	1.177511	4.604233
Ggn_imun	3.889497	1.742424	3.03	0.002	1.616482	9.358715
CVD	2.515814	.804817	2.88	0.004	1.343929	4.709563
Kel_onset	.4586484	.136703	-2.62	0.009	.2557254	.8225946

Penilaian Kualitas Model 1

Logistic model for mortalitas, goodness-of-fit test

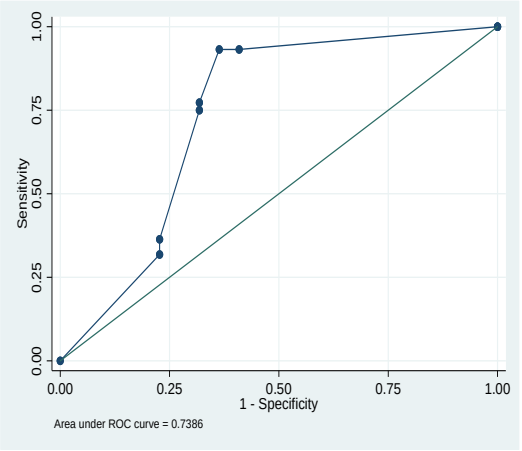
(Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)
(There are only 5 distinct quantiles because of ties)

number of observations = 66
number of groups = 5
Hosmer-Lemeshow chi2(3) = 10.14
Prob > chi2 = 0.0174

```
. lroc

Logistic model for mortalitas

number of observations =       66
area under ROC curve   =   0.7386
```



Penilaian Kualitas Model 2

Logistic model for mortalitas, goodness-of-fit test

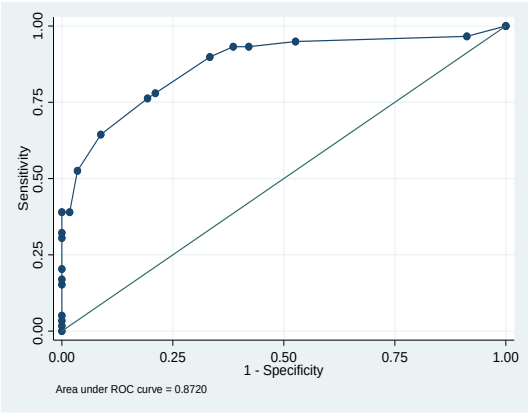
(Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)
(There are only 8 distinct quantiles because of ties)

number of observations = 116
number of groups = 8
Hosmer-Lemeshow chi2(6) = 1.99
Prob > chi2 = 0.9208

```
. lroc

Logistic model for mortalitas

number of observations =      116
area under ROC curve   =   0.8720
```



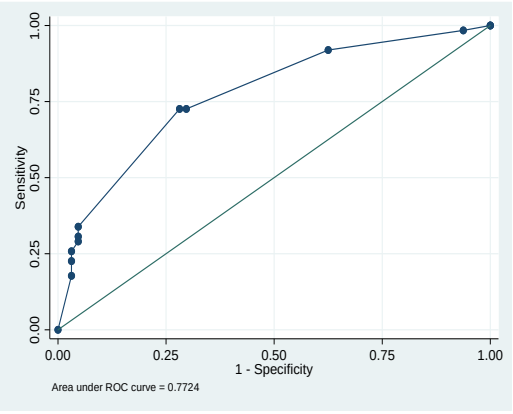
Penilaian Kualitas Model 3

```
. estat gof, group(10)
```

Logistic model for mortalitas, goodness-of-fit test

(Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)
(There are only 5 distinct quantiles because of ties)

number of observations = 126
number of groups = 5
Hosmer-Lemeshow chi2(3) = 1.39
Prob > chi2 = 0.7086



Uji *Confounding*

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.273921	1.495459	2.60	0.009	1.337386	8.014556
kesadaran	4.212374	1.262088	4.80	0.000	2.341502	7.578081
Kelompok_RR	2.436763	.724276	3.00	0.003	1.360854	4.363298
kel_SO2	2.071465	.615849	2.45	0.014	1.156683	3.709718
Kel_onset	.4606744	.1556527	-2.29	0.022	.2375692	.8933015
Kel_Umur2	.8133431	.2480946	-0.68	0.498	.4473332	1.478824

Uji interaksi (jenis kelamin)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.460288	1.748193	2.46	0.014	1.285499	9.314356
kesadaran	4.062342	1.211566	4.70	0.000	2.264182	7.288558
Kelompok_RR	2.422629	.7233823	2.96	0.003	1.349346	4.349612
kel_SO2	1.971815	.5715068	2.34	0.019	1.117264	3.47998
Kel_onset	.4441501	.1551429	-2.32	0.020	.2239766	.8807587
kel_sex	1.05805	.2980816	0.20	0.841	.609115	1.837862
kel_Sexggn~n	1.188714	1.412408	0.15	0.884	.1157966	12.2028

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.431725	1.562268	2.71	0.007	1.406077	8.375601
kesadaran	4.188907	1.241227	4.83	0.000	2.343574	7.487257
Kelompok_RR	1.776799	.6296093	1.62	0.105	.8871858	3.558458
kel_SO2	2.030547	.5862158	2.45	0.014	1.153115	3.575639
Kel_onset	.409252	.1425025	-2.57	0.010	.2068238	.8098065
kel_sex	.6641771	.2783124	-0.98	0.329	.2921474	1.509961
kel_SexKel~R	2.386791	1.329875	1.56	0.118	.8008313	7.113574

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.431725	1.562268	2.71	0.007	1.406077	8.375601
kesadaran	4.188907	1.241227	4.83	0.000	2.343574	7.487257
Kelompok_RR	1.776799	.6296093	1.62	0.105	.8871858	3.558458
kel_SO2	2.030547	.5862158	2.45	0.014	1.153115	3.575639
Kel_onset	.409252	.1425025	-2.57	0.010	.2068238	.8098065
kel_sex	.6641771	.2783124	-0.98	0.329	.2921474	1.509961
kel_SexKel~R	2.386791	1.329875	1.56	0.118	.8008313	7.113574

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.62875	1.667751	2.80	0.005	1.474179	8.932314
kesadaran	4.050112	1.196887	4.73	0.000	2.269449	7.227926
Kelompok_RR	2.407234	.716046	2.95	0.003	1.343765	4.312343
kel_SO2	2.107772	.8056887	1.95	0.051	.9964484	4.458539
Kel_onset	.4516067	.1540542	-2.33	0.020	.2314166	.881305
kel_sex	1.186894	.580817	0.35	0.726	.4548509	3.097097
kel_Sexkel~2	.8593624	.5012638	-0.26	0.795	.2739509	2.695752

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	4.002353	1.892452	2.93	0.003	1.584301	10.11098
kesadaran	3.921214	1.159277	4.62	0.000	2.196693	6.999579
Kelompok_RR	2.510723	.7510006	3.08	0.002	1.396978	4.512403
kel_SO2	2.017883	.5850884	2.42	0.015	1.143112	3.562076
Kel_onset	.5697841	.2304836	-1.39	0.164	.2578638	1.259013
kel_sex	1.295876	.4330896	0.78	0.438	.673111	2.494825
kel_SexKel~t	.5332782	.3379423	-0.99	0.321	.1540073	1.846573

Uji Interaksi (usia)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.273921	1.495459	2.60	0.009	1.337386	8.014556
kesadaran	4.212374	1.262088	4.80	0.000	2.341502	7.578081
Kelompok_RR	2.436763	.724276	3.00	0.003	1.360854	4.363298
kel_SO2	2.071465	.615849	2.45	0.014	1.156683	3.709718
Kel_onset	.4606744	.1556527	-2.29	0.022	.2375692	.8933015
Kel_Umur2	.8133431	.2480946	-0.68	0.498	.4473332	1.478824
Kel_Umur2G~n	1	(omitted)				

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.249397	1.489205	2.57	0.010	1.323413	7.978293
kesadaran	4.367705	1.523943	4.23	0.000	2.204241	8.654607
Kelompok_RR	2.427233	.7223727	2.98	0.003	1.354515	4.349496
kel_SO2	2.077419	.6178742	2.46	0.014	1.159728	3.721276
Kel_onset	.4584414	.1553677	-2.30	0.021	.2359435	.8907578
Kel_Umur2	.859736	.3518802	-0.37	0.712	.3854588	1.917575
Kel_Umur2k~n	.8920303	.5067137	-0.20	0.841	.2929939	2.715818

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.277328	1.496379	2.60	0.009	1.339288	8.019842
kesadaran	4.193727	1.253053	4.80	0.000	2.334897	7.532385
Kelompok_RR	2.384412	.7126235	2.91	0.004	1.327348	4.283294
kel_SO2	1.898881	.6357324	1.92	0.055	.985193	3.659942
Kel_onset	.4766514	.1630717	-2.17	0.030	.2437745	.9319947
Kel_Umur2	.5574713	.4290466	-0.76	0.448	.1233424	2.519606
Kel_Umur2k~2	1.578857	1.314739	0.55	0.583	.3086983	8.075168

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.267053	1.492023	2.59	0.010	1.334821	7.996306
kesadaran	4.184135	1.253425	4.78	0.000	2.326025	7.526566
Kelompok_RR	2.809394	.9838533	2.95	0.003	1.414233	5.580903
kel_SO2	2.084309	.6189604	2.47	0.013	1.164629	3.730238
Kel_onset	.4732138	.160269	-2.21	0.027	.2436525	.9190602
Kel_Umur2	1.023813	.428493	0.06	0.955	.4507861	2.325258
Kel_Umur2K~R	.6483338	.3614277	-0.78	0.437	.2174092	1.933389

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.348532	1.532224	2.64	0.008	1.365717	8.210091
kesadaran	4.1958	1.261434	4.77	0.000	2.327597	7.563483
Kelompok_RR	2.488135	.7404066	3.06	0.002	1.388601	4.458309
kel_SO2	1.988847	.601166	2.27	0.023	1.09979	3.596606
Kel_onset	.5631838	.2247147	-1.44	0.150	.2576404	1.23108
Kel_Umur2	.9565474	.3388266	-0.13	0.900	.4777441	1.915215
Kel_Umur2k~t	.5806386	.3666314	-0.86	0.389	.1684354	2.001604

Uji interaksi (*onset*)

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	90.54206	103.8794	3.93	0.000	9.555701	857.9031
kesadaran	4.246899	1.260806	4.87	0.000	2.373394	7.599308
Kelompok_RR	2.628535	.7890182	3.22	0.001	1.459503	4.733937
kel_SO2	2.056603	.6058422	2.45	0.014	1.154516	3.663538
Kel_onset	.4035015	.1389245	-2.64	0.008	.2054843	.79234
Ggn_imunkel_onset	.0326404	.0395592	-2.82	0.005	.0030348	.3510641

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.465119	1.554065	2.77	0.006	1.43868	8.345876
kesadaran	3.301323	2.512855	1.57	0.117	.7426468	14.67553
Kelompok_RR	2.42537	.7219122	2.98	0.003	1.353373	4.346488
kel_SO2	1.964789	.5681279	2.34	0.020	1.114774	3.462939
Kel_onset	.4695505	.1668873	-2.13	0.033	.2339639	.9423575
kesadarankel_onset	1.2672	1.014178	0.30	0.767	.2639996	6.082568

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.382619	1.52224	2.71	0.007	1.400222	8.171641
kesadaran	4.667728	1.441373	4.99	0.000	2.548346	8.549736
Kelompok_RR	3.328992	1.079469	3.71	0.000	1.763192	6.285299
kel_SO2	2.07241	.6048569	2.50	0.013	1.169614	3.672051
Kel_onset	1.35935	.7246825	0.58	0.565	.4781315	3.864693
kel_RRkel_onset	.2195945	.1444423	-2.30	0.021	.0604962	.7971037

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
Ggn_imun	3.455554	1.546413	2.77	0.006	1.437448	8.306982
kesadaran	4.177866	1.24716	4.79	0.000	2.327326	7.499837
Kelompok_RR	2.4745	.737001	3.04	0.002	1.380279	4.436167
kel_SO2	1.32403	.8072513	0.46	0.645	.4007992	4.373902
Kel_onset	.5182835	.1917301	-1.78	0.076	.2510036	1.070175
kel_SO2kel_onset	1.546416	.9030168	0.75	0.455	.4923502	4.857115

Pengembangan Skor model

Model 1

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	66.67%	1.0000	
(>= 1)	84.09%	4.55%	57.58%	0.8810	3.5000
(>= 2)	43.18%	86.36%	57.58%	3.1667	0.6579
(>= 3)	4.55%	100.00%	36.36%		0.9545
(> 3)	0.00%	100.00%	33.33%		1.0000

Obs	ROC Area	Std. Err.	Asymptotic Normal [95% Conf.	Interval]
66	0.5950	0.0609	0.47562	0.71446

Screening [95% CI]

Prevalence : 0,67 [0,54; 0,77]

Sensitivity : 0,43 [0,29; 0,59]

Specificity : 0,86 [0,64; 0,96]

Accuracy : 0,58 [0,45; 0,69]

Predictive value of +ve result : 0,86 [0,64; 0,96]

Predictive value of -ve result : 0,43 [0,29; 0,59]

Model 2

Detailed report of sensitivity and specificity

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	50.86%	1.0000	
(>= 1)	98.31%	38.60%	68.97%	1.6010	0.0439
(>= 2)	94.92%	50.88%	73.28%	1.9322	0.0999
(>= 3)	66.10%	80.70%	73.28%	3.4253	0.4200
(>= 4)	42.37%	87.72%	64.66%	3.4504	0.6569
(>= 5)	16.95%	100.00%	57.76%		0.8305
(>= 6)	3.39%	100.00%	50.86%		0.9661
(> 6)	0.00%	100.00%	49.14%		1.0000

Obs	ROC Area	Std. Err.	Asymptotic Normal [95% Conf.	Interval]
116	0.8159	0.0378	0.74176	0.89012

Screening [95% CI]

Prevalence : 0,51 [0,41; 0,60]

Sensitivity : 0,95 [0,85; 0,99]

Specificity : 0,51 [0,37; 0,64]

Accuracy : 0,73 [0,64; 0,81]

Predictive value of +ve result : 0,67 [0,55; 0,76]

Predictive value of -ve result : 0,91 [0,74; 0,98]

Kat_Skortotal_baruON SET1	kematian subyek 0	1	Total
0	46	20	66
1	11	39	50
Total	57	59	116

Model 2A

Detailed report of sensitivity and specificity

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	50.86%	1.0000	
(>= 4)	98.31%	36.84%	68.10%	1.5565	0.0460
(>= 7)	91.53%	57.89%	75.00%	2.1737	0.1464
(>= 8)	81.36%	59.65%	70.69%	2.0162	0.3126
(>= 11)	55.93%	77.19%	66.38%	2.4524	0.5709
(>= 12)	42.37%	80.70%	61.21%	2.1957	0.7141
(>= 15)	28.81%	94.74%	61.21%	5.4746	0.7514
(>= 16)	18.64%	96.49%	56.90%	5.3136	0.8431
(>= 19)	11.86%	100.00%	55.17%		0.8814
(>= 23)	1.69%	100.00%	50.00%		0.9831
(> 23)	0.00%	100.00%	49.14%		1.0000

Obs	ROC Area	Std. Err.	Asymptotic Normal [95% Conf.	Interval]
116	0.7774	0.0426	0.69393	0.86094

Screening [95% CI]

Prevalence : 0,51 [0,41; 0,60]

Sensitivity : 0,92 [0,81; 0,97]

Specificity : 0,58 [0,44; 0,71]

Accuracy : 0,75 [0,66; 0,82]

Predictive value of +ve result : 0,69 [0,58; 0,79]

Predictive value of -ve result : 0,87 [0,71; 0,95]

Model 3

Detailed report of sensitivity and specificity

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	49.21%	1.0000	
(>= 1)	93.55%	31.25%	61.90%	1.3607	0.2065
(>= 2)	48.39%	60.94%	54.76%	1.2387	0.8470
(>= 3)	3.23%	98.44%	51.59%	2.0645	0.9831
(> 3)	0.00%	100.00%	50.79%		1.0000

Obs	ROC Area	Std. Err.	Asymptotic Normal [95% Conf.	Interval]
126	0.6101	0.0472	0.51769	0.70257

cutoff >=1

Screening [95% CI]

Prevalence : 0,49 [0,40; 0,58]

Sensitivity : 0,94 [0,84; 0,98]

Specificity : 0,31 [0,21; 0,44]

Accuracy : 0,62 [0,53; 0,70]

Predictive value of +ve result : 0,57 [0,47; 0,67]

Predictive value of -ve result : 0,83 [0,62; 0,95]

Uji bivariat kategorik D-dimer dengan *Cutoff* >0,50 µg/mL

Key
frequency *expected frequency*

kelompok dim2	kematian subyek 0	1	Total
0	4 2.6	1 2.4	5 5.0
1	60 61.4	60 58.6	120 120.0
Total	64 64.0	61 61.0	125 125.0

Pearson chi2(1) = 1.7290 Pr = 0.189
Fisher's exact = 0.366
1-sided Fisher's exact = 0.198

. tabulate kel_Ddim2 kel_drjt2 , chi2 exact expected

Key
frequency *expected frequency*

kelompok dim2	kelompok derajat2 0	1	Total
0	4 2.6	1 2.4	5 5.0
1	61 62.4	59 57.6	120 120.0
Total	65 65.0	60 60.0	125 125.0

Pearson chi2(1) = 1.6360 Pr = 0.201
Fisher's exact = 0.367
1-sided Fisher's exact = 0.208

Perbandingan kadar NETs pada berbagai komorbid

CVD

```
. tabstat Nets in 128/145, stats (n mean SD median min max)
```

variable	N	mean	sd	p50	min	max
Nets	18	14.71611	13.67539	9.695	2.3	43.14

Non-CVD

```
. tabstat Nets in 128/145, stats (n mean SD median min max)
```

variable	N	mean	sd	p50	min	max
Nets	18	14.71611	13.67539	9.695	2.3	43.14

```
. ranksum Nets in 128/145, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs     rank sum     expected
-------------+---------------------------------
           0 |         2           20           19
           1 |        16          151          152
-------------+---------------------------------
    combined |        18          171          171

unadjusted variance        50.67
adjustment for ties        -0.05
                        ----------
adjusted variance          50.61

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =   0.141
    Prob > |z| =   0.8882
```

```
. ranksum Nets in 1/127, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs     rank sum     expected
-------------+---------------------------------
           0 |        78         4747         4992
           1 |        49         3381         3136
-------------+---------------------------------
    combined |       127         8128         8128

unadjusted variance     40768.00
adjustment for ties        -1.07
                        ----------
adjusted variance       40766.93

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =  -1.213
    Prob > |z| =   0.2250
```

Hipertensi

```
-> hipertensi = 0

                    Shapiro-Wilk W test for normal data

    Variable |        Obs        W           V          z        Prob>z
-------------+-------------------------------------------------------
        Nets |         94    0.77615     17.554      6.335     0.00000
```

```
-> hipertensi = 1

                    Shapiro-Wilk W test for normal data

    Variable |        Obs        W           V          z        Prob>z
-------------+-------------------------------------------------------
        Nets |         51    0.75263     11.817      5.273     0.00000
```

```
. ranksum Nets, by (hipertensi)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  hipertensi |       obs     rank sum     expected
-------------+---------------------------------
           0 |        94         6737         6862
           1 |        51         3848         3723
-------------+---------------------------------
    combined |       145        10585        10585

unadjusted variance     58327.00
adjustment for ties        -1.26
                        ----------
adjusted variance       58325.74

Ho: Nets(hipert~i==0) = Nets(hipert~i==1)
             z =  -0.518
    Prob > |z| =   0.6047
```

```
. ranksum Nets in 1/94, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs     rank sum     expected
-------------+---------------------------------
           0 |        59       2569.5       2802.5
           1 |        35       1895.5       1662.5
-------------+---------------------------------
    combined |        94         4465         4465

unadjusted variance     16347.92
adjustment for ties        -0.35
                        ----------
adjusted variance       16347.56

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =  -1.822
    Prob > |z| =   0.0684
```

```
. ranksum Nets in 95/145, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs     rank sum     expected
-------------+---------------------------------
           0 |        21          559          546
           1 |        30          767          780
-------------+---------------------------------
    combined |        51         1326         1326

unadjusted variance      2730.00
adjustment for ties        -0.37
                        ----------
adjusted variance        2729.63

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =   0.249
    Prob > |z| =   0.8035
```

Diabetes mellitus

```
. ranksum Nets in 1/120, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs    rank sum    expected
-------------+---------------------------------
           0 |        66        3661        3993
           1 |        54        3599        3267
-------------+---------------------------------
    combined |       120        7260        7260

unadjusted variance    35937.00
adjustment for ties       -0.62
                     ----------
adjusted variance      35936.38

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =  -1.751
    Prob > |z| =   0.0799
```

```
. ranksum Nets in 128/145, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs    rank sum    expected
-------------+---------------------------------
           0 |        10         107          95
           1 |         8          64          76
-------------+---------------------------------
    combined |        18         171         171

unadjusted variance      126.67
adjustment for ties       -0.13
                     ----------
adjusted variance        126.54

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =   1.067
    Prob > |z| =   0.2861
```

Penyakit ginjal

```
. ranksum Nets in 1/113, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs    rank sum    expected
-------------+---------------------------------
           0 |        67      3583.5        3819
           1 |        46      2857.5        2622
-------------+---------------------------------
    combined |       113        6441        6441

unadjusted variance    29279.00
adjustment for ties       -0.61
                     ----------
adjusted variance      29278.39

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =  -1.376
    Prob > |z| =   0.1687
```

```
. ranksum Nets in 114/145, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs    rank sum    expected
-------------+---------------------------------
           0 |        13         215       214.5
           1 |        19         313       313.5
-------------+---------------------------------
    combined |        32         528         528

unadjusted variance      679.25
adjustment for ties        0.00
                     ----------
adjusted variance        679.25

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =   0.019
    Prob > |z| =   0.9847
```

Jantung

```
. ranksum Nets in 1/115, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs    rank sum    expected
-------------+---------------------------------
           0 |        66        3530        3828
           1 |        49        3140        2842
-------------+---------------------------------
    combined |       115        6670        6670

unadjusted variance    31262.00
adjustment for ties       -0.49
                     ----------
adjusted variance      31261.51

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =  -1.685
    Prob > |z| =   0.0919
```

```
. ranksum Nets in 116/145, by (mortalitas)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

  mortalitas |       obs    rank sum    expected
-------------+---------------------------------
           0 |        14         222         217
           1 |        16         243         248
-------------+---------------------------------
    combined |        30         465         465

unadjusted variance      578.67
adjustment for ties        0.00
                     ----------
adjusted variance        578.67

Ho: Nets(mortal~s==0) = Nets(mortal~s==1)
             z =   0.208
    Prob > |z| =   0.8353
```

Lampiran 4. Data Sampel (Demografik dan Klinik)

No_grup	No_Gab	umur	derajat	kel_drjt	mortalitas	batuk	pilek	sakit tenggorokan	sesak	demam	sakit kepala	lesu lemas	nyeri otot	mual muntah	nyeri abdomen	diare	hlg penciuman	mata merah	komorbid	hipertensi	DM	jantung	ginjal	PPOK	Kanker	Gangguan imun	CVD	penyakit hati	TBC	hamil
A1	1	25	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
A2	2	66	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
A3	3	56	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
A4	4	47	3	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
A5	5	36	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
A6	6	26	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
A8	8	65	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A9	9	79	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A10	10	45	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A11	11	70	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A12	12	69	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A13	13	62	3	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
A14	14	27	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A15	15	50	4	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A16	16	62	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A17	17	18	3	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
A18	18	46	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
A19	19	59	4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A20	20	61	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
A21	21	34	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
A22	22	54	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A23	23	66	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
A24	24	18	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A25	25	53	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A26	26	36	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A27	27	38	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
A28	28	47	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
A29	29	51	2	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A30	30	68	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A31	31	43	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A32	32	49	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A33	33	60	3	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A34	34	42	3	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
A35	35	63	3	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A36	36	48	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A37	37	56	2	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
A38	38	63	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A39	39	74	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A40	40	68	3	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A41	41	62	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
A42	42	44	2	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
A43	43	18	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A44	44	66	3	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A45	45	68	3	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
A46	46	61	3	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A47	47	21	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A48	48	65	3	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B1	49	22	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
B2	50	57	3	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0

No_grup	No_Gab	umur	derajat	kel_drjt	mortalitas	batuk	pilek	sakit tenggorokan	sesak	demam	sakit kepala	lesu lemas	nyeri otot	mual muntah	nyeri abdomen	diare	hlg penciuman	mata merah	komorbid	hipertensi	DM	jantung	ginjal	PPOK	Kanker	Gangguan imun	CVD	penyakit hati	TBC	hamil
B3	51	77	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B4	52	46	2	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
B5	53	44	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B7	55	40	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
B8	56	81	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
B9	57	74	3	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B10	58	49	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
B11	59	79	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
B12	60	35	3	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
B13	61	57	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B14	62	66	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B15	63	63	3	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B16	64	70	3	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
B17	65	26	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B18	66	31	3	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B19	67	29	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
B20	68	65	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
B21	69	72	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B22	70	64	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B23	71	69	2	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B24	72	57	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B25	73	22	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B26	74	54	3	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B27	75	67	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
B28	76	25	4	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B29	77	19	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
B30	78	31	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B31	79	62	3	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
B32	80	26	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B33	81	18	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B34	82	64	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
B35	83	51	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B36	84	39	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B37	85	43	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B38	86	35	3	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
B39	87	61	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B40	88	66	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B41	89	37	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B42	90	29	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B43	91	42	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B44	92	32	3	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B45	93	32	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B46	94	54	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
B47	95	66	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B48	96	48	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B49	97	29	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B50	98	40	3	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B51	99	35	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B52	100	51	3	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

No_grup	No_Gab	umur	derajat	kel_drjt	mortalitas	batuk	pilek	sakit tenggorokan	sesak	demam	sakit kepala	lesu lemas	nyeri otot	mual muntah	nyeri abdomen	diare	hlg penciuman	mata merah	komorbid	hipertensi	DM	jantung	ginjal	PPOK	Kanker	Gangguan imun	CVD	penyakit hati	TBC	hamil
B53	101	79	2	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C1	102	54	2	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C2	103	59	2	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
C3	104	59	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C5	106	54	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
C6	107	83	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
C7	108	33	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
C8	109	48	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
C9	110	63	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
C10	111	68	2	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C11	112	80	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
C12	113	48	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
C13	114	67	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C14	115	64	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
C15	116	43	3	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C16	117	56	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C17	118	72	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C18	119	55	2	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
C19	120	49	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
C20	121	74	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C21	122	67	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C22	123	44	2	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
C23	124	47	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C24	125	31	3	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
C25	126	67	3	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C26	127	83	2	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
C27	128	52	4	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C28	129	49	3	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
C29	130	25	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C30	131	58	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C31	132	76	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
C32	133	35	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
C33	134	61	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
C34	135	30	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
C35	136	52	2	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C36	137	39	2	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C37	138	25	3	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C38	139	35	2	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C39	140	63	3	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C40	141	37	3	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C41	142	66	3	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C42	143	26	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C43	144	75	3	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
C44	145	64	3	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
C45	146	59	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
C46	147	69	2	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C47	148	72	3	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Lampiran 5. Data Sampel (Pemeriksaan Fisik dan Laboratorium)

No_grup	No_Gab	kesadaran	nadi	RR	Suhu	TD Sistolik	TD diastolik	BB	TB	IMT	Saturasi O2	Nets	Hb	WBC	Trombosit	limfosit abs	NLR	PT	fibrinogen	D_dimer	CRP	ureum	kreatinin	ALT	AST	ferritin	prokalsitonin	albumin
A1	1	1	112	21	36.5	95	57				99	5.94	13.8	9.32	290	2.14	2.96	13.6	472	1.2	1.6	19	.54	22	8			3.1
A2	2	1	89	24	36.7	130	90				99	8.57	14.3	11.8	110	.35	31.67	25.6	563	1.53	129.3	295	2.85	25	26	520.4	1.41	
A3	3	0	82	20	36.4	110	70	42	156	17.3	99	4.41	10.2	16.13	319	5.97	1.35	15.6		.36	.7	24	.66	11	16			3.6
A4	4	0	83	22	36.5	103	70	65	169	22.8	99	13.17	8.7	4.75	357	1.05	2.82					17	.69	27	48	2257		2.2
A5	5	0	125	28	36.6	113	70	45	150	20	98	16.92	10.7	10.77	429	1.29	6.67	17.7	760	2.1		41	.93	21	35			2.9
A6	6	1	74	26	36.7	150	110	60	155	25	99	16.89	9.7	18.44	218	.74	24.5	17.6	296	20		62	2.03	20	60			2.8
A8	8	0	122	28	37.4	135	70				92	20.32	12.3	29.02	626	1.45	17.2	15.3	1166	1.84	330	17	.64	20	16			3
A9	9	0	120	20	36.8	110	70				99	4.52	12.7	20.05	285	3.21	3.88					19	.55	9	12		.25	3.3
A10	10	0	86	26	36.2	178	93	80	176	25.8	99	10.15	8.6	7.19	239	1.22	3.59					180	10.43	15	11			
A11	11	0	129	24	36.7	150	80	43	150	19.1	96	12.2	11.7	4.62	332	1.39	1.87	13.5	487		13.8	17	.83	51	130			4.1
A12	12	0	95	20	36.1	150	90	68	155	28.3	99	3.11	9.2	6.97	333	1.46	3.33	21	258	.72	10.6	41	1.41	22	48			3.1
A13	13	0	88	24	36.5	180	100				99	10.99	6.7	3.7	156	.96	1.77					120	15.16	25	25	4423.5		3.3
A14	14	0	123	22	40	152	90				98	8.6	16.4	8.8	182	.35	20.75	13.1	277		8.4	24	1.04	39	22	356.4		
A15	15	0	120	22	37	147	94				96	17.9	14.6	4.15	146	.66	4.44	12.5	516	.36	20.3	34	1.09	68	58	271	.08	4.3
A16	16	0	80	20	36.6	130	80	50	165	18.4	88	9.04	10.6	12.16	350			15.4				32	.91	16	22			3
A17	17	0	80	20	36.5	120	80				98	35.88	13.8	7.93	351	.95	6					21	.98	12	13			
A18	18	0	120	28	39.1	170	100				79	8.86	11.2	5.54	262	1.27	3.22		667	3.95	5.98	19	.82	33	30			3.3
A19	19	0	90	20	36.5	130	90				96	3.91	8.5	12.87	489	1.03	10.88	16.8	858	1.54		26	.91	13	8			2.2
A20	20	0	96	20	36.4	140	90	35	160	13.7	98	3.4	8.8	10.04	532	3.11	1.77					26	.9	12	42			2.6
A21	21	0	82	22	36.5	110	70				94	4.81	11.8	25.06	265	1.75	13	13	627	1.43								2.7
A22	22	0	63	24	36.3	130	100	63	162	24	99	13.05	11.1	7.83	345	.47	14.5	13.5				26	1.34					3.8
A23	23	0	80	20	36.5	130	84	50	163	18.8		14.7	13.3	8.26	173	1.32	4.19		457	2.23	29.2	58	1.2	38	53			3.6
A24	24	0	88	20	36.7	120	80	60	165	22		17.94	15.9	14.34	229	5.45	1.39	15.3	843	7.66	.8	56	.79					2
A25	25	1	97	20	36.5	170	59	42	150	18.7	99	5.02	8.1	33.98	443	.68	47.5	18.9	226	18.84	170.7	218	13.42	18	25	809.4		2.5
A26	26	0	92	22	36.8	100	60	42	150	18.7	98	10.05	8.1	19.39	197	2.13	7.18	14.3	666	9.52		128	11.38	15	8			
A27	27	0	100	20	36.5	90	60				99	21.03	11.7	9.24	400	1.39	5.2	13.7	376	.33		28	.51	176	253			2.3
A28	28	0	109	26	36.5	128	107	61	162	23.2	94	10.87	13.9	15.82	372	1.58	8.2					43	.99	103	51			
A29	29	0	100	20	36.2	150	90				98	16.04	16.9	6.39	259	1.09	4.65	13.1	493	4.89				43	28	388.8		
A30	30	1	104	24	37	173	93				86	5.07	12.1	15.27	168	1.22	10.88	16.9	541	15.03		165	296					
A31	31	1	98	28	36.7	180	100				97	8.16	13.8	24.37	301	3.66	5.47	13.9	435	20	132	28	.72			75.5	.52	3.7
A32	32	1	110	45	37.4	210	120				100	4.48	10.4	15.39	484	1.85	6.83	14.3	585	3.46	162.5	30	1.53	18	15	317.1	39.19	3
A33	33	0	90	24	37.8	110	70	56	150	24.9	98	3.19	14.6	5.44	197	2.12	1.28	12.9	416	.79	9	43	1.05	24	35	491.7		4.2
A34	34	0	88	24	36.5	170	100	49	155	20.4		13.4	10.5	8.16	98													
A35	35	0	84	23	36.6	110	70	49	160	19.1		10.76	8	6.67	234	.87	5.85	15.8	463	3.52	7.2	375	17.11					2.9
A36	36	0	90	20	36.6	140	80					2.93	8.5	14.7	425	.88	14.17				50.4	122	4.78	47	72	4198	57.54	2.5
A37	37	1	80	24	37.2	170	90					15.04	12.1	13.17	232	.53	22.5	14				135	10.7	20	13	872.3		4.9
A38	38	1	67	19	36.5	181	99				99	14.66	14.4	19.77	298	.59	31.33	13.2	504	.54	197	36	1.75	32	29	904	27.88	
A39	39	1	137	22	36.2	163	120	60	150	26.7	99	11.2	12.1	18.72	219	1.12	14.5	14.4	631	3.54	271.9	54	.67	62	42	476.2	2.73	3.4
A40	40	0	100	22	36	133	81	50	160	19.5	100	11.9	5.4	10.69	227	1.71	4.44	16.5				34	.82	598	160	847.4		
A41	41	0	86	24	36.2	130	65	48	160	18.8	93	8.66	8.9	5.65	30	.06	98	18.4	512	3.29	131.5	175	1.45	72	130	843.7	358.5	2.9
A42	42	1	97	20	36	173	125				96	10.92	9.2	9.81	367	1.57	4.75				126.3	32	1.08	49	26			
A43	43	1	121	20	36.2	116	75	80	170	27.7		8.25	7.4	12.12	93	1.45	6.42	27.3	430	3.54		105	2.46	58	153			2.3
A44	44	1	128	24	36	122	89				85	14.43	13.4	8.07	96	.4	18.2	15.7	402	20	71.4	26	.51	16	16		.11	2.5
A45	45	0	125	21	36.5	88	60	150	50	22.2	99	10.82	10	6.19	316	.74	7	15.3	136	3.03		21	.58					2
A46	46	0	119	20	36.4	102	65				95	25.68	12.1	9.93	238	1.29	5.31	15.6	233	.76	25.6	34	.58	11	57	126.2	11.15	3.3
A47	47	0	88	16	36	120	70	50	160	19.5	100	11.76	6.4	4	203	.56	5.93	22.9	161	20	260.2	17	.78	15	35	91.6	25.2	3.7
A48	48	0	80	24	36	130	80	54	153	23.1	80	41.33	11.8	21.45	451	1.5	12.86	13.3	767	1.05		24	.6					
B1	49	1	88	28	36.7	160	100	55	155	22.9	98	3.16	11	7.57	30	.45	14.67	14.2	329	20	28.4	242	7.54			9479.72		2.5
B2	50	0	130	22	36	100	70	45	155	18.8	96	2.62	13.6	56.27	641	1.13	48	20.3	705	3.61	317.3	73	1.25	87	32	3559.3		

No_grup	No_Gab	kesadaran	nadi	RR	Suhu	TD Sistolik	TD diastolik	BB	TB	IMT	Saturasi O2	Nets	Hb	WBC	Trombosit	limfosit abs	NLR	PT	fibrinogen	D_dimer	CRP	ureum	kreatinin	ALT	AST	ferritin	prokalsitonin	albumin
B3	51	1	125	24	36	119	70	50	151	21.9	99	5.69	13.9	6.77	257	2.3	1.41	17.1	531	1.5	78	83	1.68	18	29			3
B4	52	1	100	24	36.7	117	69				96	2.64	7.6	6.48	171	.97	5.07	17.9	424	6.95	62.9	210	11.56					3.1
B5	53	0	98	20	36.7	100	60	38	150	16.8	98	3.9	8.7	7.17	21	1.43	3.65	14.8	298	9.99	65.6	47	.62	27	52			
B7	55	0	110	38	37	110	80	70	160	27.2	90	3.44	12.5	16.79	198	1.01	15.17	14.6	725	4.01	258.1	43	.74	32	69	695.7	41.47	2
B8	56	1	130	28	36.5	126	65	56	160	21.8	92	2.3	11.1	6.31	95	2.33	1.65	18.3	611	2.82	279.1	90	1.46	267	50	2196.7	8.42	2.2
B9	57	0	102	24	36.7	130	90	67	150	29.8	96	4.25	11.8	12.88	272	1.55	6.75	14.3	654	.7	76.4	45	1.1	38	109		.13	
B10	58	1	88	25	37	120	80				99	13.25	9.7	20.54	213	.41	48	15.2	522	1.87	248.8	15	.37			4366.92	2.05	1.9
B11	59	1	126	26	36.8	160	98	55	150	24.4	90.8	2.47	8.7	18.72	226	1.12	15	15.5	746	.67	420.9	47	.86	182	173	1162.5	24.91	2.7
B12	60	0	92	22	36.7	105	53	55	150	24.4	97	3.11	13	6.33	465	.38	14.67		435	6.63	6.8	46	2.07				.2	
B13	61	1	88	35	37	140	80	60	160	23.4	99	3.04	13.4	13.45	146	.81	14.33	11.9	723	.98	271	26	.82	25	27	601	1.41	2.8
B14	62	1	59	22	36.7	122	59				93	3.75	9.3	7.93	198	.71	9.56	14.5	543	1.37	122	24	1.01	125	59	1810	6.61	2.6
B15	63	0	89	21	36.4	109	77				98	4.59	12.9	6.77	218	.54	9.88	20.6	365	5.53	16.4	39	1.06	221	464			3.1
B16	64	0	75	20	36.5	140	80	46	160	18	96	5	10.7	7.65	380	.61	9.88	14.7	649	3.75	160	21	.82				2.07	
B17	65	0	88	20	36.5	130	80	50	155	20.8	99	5.01	11.9	11.32	247	.68	14.83	12.6	532	1.29	10.1	9	.61	10	15	62.7		
B18	66	0	138	28	36.4	138	102				90	17.51	11.7	19.55	65	.2	95	18.6	398	8.82	28.1	58	.46	17	16	2873.8		2.5
B19	67	1	88	20	36.8	150	90	55	150	24.4	92	4.21	11.6	12.98	171	1.3	8.5	13.5	471	5.6	84	88	4.08	20	31	7945.3	18	2.3
B20	68	0	106	28	36.7	160	90	61	156	25.1	95	3.76	10.3	7.8	117	.62	10.75	15.8	406	2.53	16.8	45	5.55	23	51	7916	58.18	3.2
B21	69	1	125	28	36.7						84	3.04	8.1	10.09	492	2.12	3.38	18.1	693	7.18	91.2	90	.83	102	33	3643	1.86	2.8
B22	70	0	97	43	36.7	156	110	60	160	23.4	88	2.64	8.8	9.69	148	.58	15	21.9	449	5.83	36.5	90	2.67	773	1431	14188.8	12	2.1
B23	71	1	95	26	37.1	180	90	50	156	20	73	5.02	12.3	18.17	562	1.27	12.57	17.3	814	4.34	183.4	62	1.88	13	15	1907.8	33.63	2.5
B24	72	1	83	24	37.4	200	110	54	153	23.1	99	39.58	14.8	14.58	266	1.31	9.89	14	622	1.57	2.1	26	.69	25	39	208.7	.17	3.8
B25	73	0	88	20	36.7	110	80	48	144	23.4	98	5.31	5.2	17.26	238	2.24	6.38	15.6	545	8.02	64.6	28	.7	57	29			3.7
B26	74	0	74	20	38	138	78	43	147	20.4	97	3.92	12.8	5.04	193	.91	4				69.9	15	.66					3.3
B27	75	0	78	20	37	117	68				99	3.76	8.3	2.96	46	1.57	.62	19.5	167	.99	16.5	6	.45	92	130	1624.7		2.4
B28	76	0	75	22	36.6	110	70	79	167	28.3	95	3.08	15.5	5.5	264	1.87	1.41	12.1	387	.57	5	24	1.04	207	58		.09	
B29	77	0	86	20	36	130	80	53	162	18.1	97	5.84	12.9	20.26	529	3.65	4.17				.2	43	.74	24	18	1977.7		
B30	78	0	80	20	36.7	110	80				98	5.56	8.3	8.1	106	.81	8.5	13.3		2.21	45							
B31	79	0	86	24	36.8	130	70	67	165	24.6	98	3.07	8.4	11.96	295	.48	23.5	14.7	497	7.1	32	39	2.94	9	13			2.8
B32	80	0	104	20	36.5	100	70	69	147	31.9	99	5.84	10	8.89	291	2.13	2.75	14.1	433	3.31	9.5					9.4		
B33	81	0	85	24	36.5	120	80	60	160	23.4		23.62	18.7	17.71	921	1.95	7.55	12.8	700	.6	.5	75	1.07	37	16	438.8		2.9
B34	82	0	84	20	36.8	135	82	50	155	20.8	78	3.24	12.1	10.27	613	1.03	7	14.4	467	2.2	79	13	.75			182.6		2.7
B35	83	0	112	22	37.4	180	114	65	168	23	89	3.46	13.1	20.57	530	1.44	11.43	16.3	528	4.12	315	77	.82			2371	1	2.4
B36	84	0	96	20	36.8	130	80	65	155	27.1	97	5.02	10	17.76	149	1.6	9.11	18	400	2.39	86.5	118	3.09	9	10			
B37	85	0	99	26	36.5	140	100	56	156	23	99	3.48	8.6	38.91	476	3.5	9.33	16.2	524	10.49	37.3	9	.64	12	35			2.2
B38	86	0	96	20	36.8	100	60	77	165	28.3	97	3.6	7.4	1.18	76	.09	11.3	15.6			12	21	2.48					2.9
B39	87	0	84	20	36.5	120	80	63	145	29.8	99	5.72	9.7	7.91	600	1.19	4.73	14.8	469	16.75	74.4	15	.57	12	18			2.6
B40	88	0	117	30	36.8	115	79	40	150	17.8	100	4.13	12.6	14.79	234	.74	18.4	13.4	494	3.99	168.3	32	.8				4.52	3.6
B41	89	0	80	20	36.7	132	85	52	150	22.5	98	16.73	13.8	17.9	198	2.33	6.23	13.4			25.8	19	.66					3.3
B42	90	0	95	22	36.8	102	73	57	150	25.3	98	4.16	11.6	20.74	363	.83	23	14.6	111	2.3	20.3	9	.61	7	21			
B43	91	0	63	24	36.7	145	70	82	175	27.3	99	14.24	15.1	8.19	257	1.31	4	12.9	364	.6	5	34	1.3	109	428			
B44	92	0	80	20	36.5	150	90	59	150	26.2	98	3.34	10	11.15	282	1.9	4.59	12.4	597	.68	79.5	26	.55			66.8		3
B45	93	0	92	20	36.3	104	79	50	159	19.8		4.09	8.9	9.61	482			17.5	551	7.7	33	16	.62	12	17	300.3	.15	2.8
B46	94	1	58	22	36.7	120	70	60	158	24.1	99	4.47	8.4	7.09	111	1.63	2.74	24.5	156	14.32	34	51	1.64	9	25			1.8
B47	95	0	70	24	36.8	108	68	48	158	19.2	93	4.76	9.6	4.77	250			14.6	188	13.09	3.1			29	79			
B48	96	0	82	24	36.8	130	80	42	155	17.5	98	1.84	9.2	12.61	183			17.4	198	4.7	98.3	81	5.12					1.9
B49	97	0	68	20	38	110	70	70	150	31.1		3.22	13.3	6.41	203	2.18	1.76	12.6	472	2.19								
B50	98	0	102	25	37.5	110	70	55	160	21.4		2.92	12.5	7.98	321	2.87	1.5	12.5	341	.51	3.8	24	.67				.02	
B51	99	0	110	20	36.7	150	100	54	152	23.4		3.59	9.9	9.94	287	.5	18.8	14.3	370	.47	2.1	15	.5	14	11	115.4		2.9
B52	100	0	90	24	36.8	217	100	50	158	20.1	93	6.03	6.1	6.76	305	.68	6.5	14.5	606	1.48	13.8	212	13.2	10	15		1	3.6

No_grup	No_Gab	kesadaran	nadi	RR	Suhu	TD Sistolik	TD diastolik	BB	TB	IMT	Saturasi O2	Nets	Hb	WBC	Trombosit	limfosit abs	NLR	PT	fibrinogen	D_dimer	CRP	ureum	kreatinin	ALT	AST	ferritin	prokalsitonin	albumin
B53	101	0	51	27	36.2	128	58	70	170	24.2	99	8.16	14.5	13.88	279	.42	31.67	17.5	755	.53	115	54	1.06	30	12	1079.5	.11	3.4
C1	102	0	84	32	36.8	130	70				84	30.3	10	16.96	151	.51	30	20.4	376	2.3	48	223	8.22	52	73	809.2	2.08	2.5
C2	103	1	108	21	36.9	160	100	70	165	25.7	90	7.21	13.9	16.89	86	.51	28.33	27.6	790	8.11	600	214	8.45	4323	11077	40491.33	265.7	3
C3	104	1	122	32	37	117	79				74	24.14	13.8	16.9	107	5.58	1.91	23.3	573	20	15.9	180	1.4	25	30	936.27	.29	1.9
C5	106	0	178	32	37	130	80	60	150	26.7	40	25.04	13	15.47	472	.62	23	13.7	635	1.83	67.8	17	.44			1138.2	1.56	3.1
C6	107	0	69	22	36.7	120	60	68	160	26.6	89	3.01	11.3	13.21	314	1.19	9.67	16.9	726	2.61	56.5	56	.92	29	55	4051.3	.73	2.8
C7	108	0	108	28	38.6	160	100				88	4.24	9.7	14.46	446	2.02	5.71	12.9	562	1.56	102	9	.81	138	381	62	1.04	3
C8	109	1	110	22	38.9	140	90	60	165	22	99	7.98	11.9	9.05	328	.36	21.5	14.6	513	1.47	24	28	.76	24	20	1266.1	.06	3.1
C9	110	0	109	28	37.7	120	70	65	155	27.1	75	43.24	8.7	8.17	244	1.39	4.59	16.3	747	1.94	125	214	21.12	32	68	8161.1	10.26	3
C10	111	1	82	28	36.7	101	67	80	170	27.7	85	9.72	12.5	11.84	272	.95	10.88	12.9	653	20		64	.69					3.7
C11	112	1	122	27	37.7	141	65	45	155	18.8	90	25.19	10.7	10.1	354	.71	3.29	28.4	724	2.86	25	26	.52	5	52	505.6	.19	2.7
C12	113	1	90	20	38	137	103	80	160	31.3	99	34.02	12.5	15.65	203	.94	14.33	14.9	494	.81	27.8	128	5.06	34	33	743.7	7.13	3.5
C13	114	0	98	24	38	120	90	62	158	24.8	70	17.14	13.3	10.25	256	1.44	5.71	13.5	660	2.07	77.4	62	1.02	62	102	2615.3	.68	3.2
C14	115	0	108	28	36.2	151	100	68	176	22	89	31.83	10.1	38.38	411	.38	97	17.6	743	9.11	224.9	203	5.17	9	47	29070.3	41.07	2.5
C15	116	0	105	24	36.5	110	70	50	160	19.5	96	23.68	10.9	28.9	515	.87	31	16.2	568	15.94	247.6	21	.54	17	105	2170.94		2.4
C16	117	0	94	28	38.6	140	90	80	170	27.6	89	34.56	16.8	13.48	328	.94	12	15	428	1.53	17.8	43	.7	166	49	1160.9	.06	2.8
C17	118	0	95	28	36.4	150	90	65	155	27.1	85	4.72	13.1	14.66	286	.73	18	13.1	755	2.31	117	37	.7	64	46	2472.37	.31	3.5
C18	119	0	82	22	36.5	202	128	62	165	22.8		43.14	8.6	51.08	439	.51	96	16.3	683	.65		109	3.78	32	69			2.1
C19	120	0	88	38	36.8	180	110	60	165	22.8	76	3.29	9.1	15.12	219	1.66	7.55	16.3	456	10.03	5	94	2.76	12	11	429.1	.48	3.3
C20	121	0	128	36	37.1	165	97	58	168	21.6	90	21.68	10.5	13.66	321	.55	23.25	15.4	783	3.03	125	81	1.19	72	48	5235.4	1.02	2.7
C21	122	0	98	29	36.7	150	80	60	160	23.4	93	7.92	14	13.07	565	.52	23.5	14.9	518	2.48	37.3	28	.47	27	19	441.2	.12	2.8
C22	123	1	98	28	36.7	143	81	65	170	22.4	90	2.84	12.4	20.59	255	.41	47.5	17.5	582	1.66	70	39	.82	100	59	6657.4	.61	2.2
C23	124	0	126	20	36.7	150	90	55	160	21.5	97	5.09	10.5	6.28	266	1.19	3.68	12.1	302	.58	4.3	21	.8	85	103			
C24	125	0	99	22	37	120	70	80	160	29.1	98	5.6	10.9	13.64	192	.82	15.33	11.9	665	1.1	74.1	17	.68	30	41		.07	
C25	126	0	86	25	38	120	70	60	151	26.3	97	5.79	10.2	10.2	435	2.14	3.05	13.4	611	.64	24	28	.57	46	47	22.5		3.4
C26	127	0	90	27	36.6	160	90	80	160	31.3	92	20.38	14.4	6.41	457	1.03	4.25	15.7	358	.58	10	26	.58	13	25	763.7	.05	2.9
C27	128	0	96	20	37.1	130	90	50	155	20.8	97	12.25	7.2	5.54	316	1.44	2.46	17.3	255	20	84	19	.66	5	10			1.6
C28	129	0	80	21	38.5	120	80	60	160	23.4		3.5	12.3	6.2	258	1.18	3.63	13.6	508	1.11	9	28	.76	55	21	113.3	.03	4.2
C29	130	0	89	19	36.8	120	80	68	168	24.1	99	11.64	10.3	8.54	191	1.71	3.6	14	403	3.3	59.6	24	.76			382.5		3.3
C30	131	0	89	23	36.5	110	70	60	170	20.8	99	9.79	3.4	9.51	230	.29	27.67	13.9	525	1.02	97.2	86	7.96	154	146	712.9		3.3
C31	132	0	90	28	36.8	144	88	60	160	23.4	88	57.19	13.4	20.55	406	.62	31.67	17.7	1058	3.97	475	62	.79	24	34	7406	1.66	2.1
C32	133	0	80	36	37	120	80				88	3.23	8.1	9.11	269	.82	8.89	13.4	471	1.78	7	17	.63	16	21	319.4	.44	3
C33	134	0	112	35	38	150	90	69	155	28.8	97	35.71	14	14.11	376	1.83	6.23	15.3	767	10.74	240	32	1.01	61	36	735.2	.69	2.7
C34	135	0	84	26	36.7	132	88				92	4.84	10.6	10.93	283	.77	13	13.2	639	2.35	5	13	.58	45	66	752.6	.07	3.2
C35	136	0	93	26	37.9	137	90	90	176	29.1	99	9.06	12.9	11.15	339	.78	12.43	16.9	585	.75	97	39	.99	47	39	2869	.31	4
C36	137	0	62	30	38	128	84	80	170	27.6	93	13.5	15.1	13.82	453	1.8	6.23	15.3	680	.54	27	62	.86	110	21	1015.3	.04	3.2
C37	138	0	108	26	36.7	110	70	47	160	18.4	98	11.86	6.9	407.2	420	24.43	10.33	22.1	231	10.75	2.7	19	.68			206.8	.08	4.4
C38	139	0	112	21	37	90	70	47	147	21.7	93	12.64	9.7	7.76	339			15.8	422	5.6	75	9	.4			649.7		2.2
C39	140	0	72	26	36.8	140	80	53	159	21	96	9.55	16.4	13.04	412	1.17	9.22	15.3	274	.42	65.6	62	1.17	31	26	926	.05	4
C40	141	0	124	22	38.1	150	90				97	15.11	14.3	8.46	234	1.95	3.17	12.2	546	1.22	245	13	.62	93	46			
C41	142	0	88	27	36.9	121	72	71	158	28.5	97	2.25	10.3	9.71	189	1.65	4.41	15.4	557	3.06	87	15	.51			3446.2	.16	3.2
C42	143	0	60	25	36.5	123	83	60	151	26.3	99	3.82	5.2	14.92	62	1.49	7.9	23.1	132	20	113.9	28	1.37	14	43	1565.6	7.01	1.4
C43	144	0	90	25	36.5	100	50	63	167	23	99	8.47	8.3	15.38	102	.77	16.6	15.1	578	9.14	105	49	1.26	21	50	1374.8		3.4
C44	145	0	98	25	36	114	83	74	170	25.6	98	8.42	15.9	5.61	136	.56	8.5	14	486	.84	5	28	.51	53	25	2450.61	.09	3.3
C45	146	0	89	27	36.9	130	90	54	160	20.7	95	6.81	6.7	12.81	251	1.02	10.13	15.6	319	6.63		92	2.71					2.3
C46	147	0	110	24	37.7	110	70	50	150	22	92	10.78	11.6	5.32	107	.69	5.85	19.3	529	12.69	79.9	32	.66	31	45			
C47	148	0	87	21	36.3	124	75	54	150	23.6	98	16.89	11.5	7.32	408	1.17	4.4	14.1	793	1.38	119	30	.98	30	30			3.8

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

I. IDENTITAS PRIBADI

Nama	: dr. Phey Liana, Sp.PK (K)
Tempat/tanggal lahir	: Palembang, 3 Agustus 1981
JenisKelamin	: Perempuan
Agama	: Katolik
Alamat	: Jl. Mayor Salim Batubara, Lorong Bukit, Townhouse Sekip Indah No.5, Palembang
Email	: pheyliana@yahoo.com
Telepon/HP	: 0812 7843768
Status	: Kawin

II. RIWAYAT PENDIDIKAN

2005 : lulus Pendidikan Dokter Umum, FK Unsri

2012 : lulus Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, FK UI

2022 : lulus Dokter Spesialis Patologi Klinik Konsultan Imunologi, Kolegium

III. RIWAYAT PEKERJAAN

2006 – sekarang	: Dosen Patologi Klinik FK Unsri
2012 – sekarang	: Staf Medik Patologi Klinik RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
2014 – 2019	: Kepala Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
2017 – sekarang	: Dokter Spesialis Patologi Klinik di RS Myria
2019 – sekarang	: Kepala Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium FK Unsri
2022 – sekarang	: Dokter Spesialis Patologi Klinik Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang