

SKRIPSI

***NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DAN
D-DIMER SEBAGAI MARKER PREDIKTOR
KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19***



AMIRAH ADILAH

04011281823182

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2021

SKRIPSI

***NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DAN
D-DIMER SEBAGAI MARKER PREDIKTOR
KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19***

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



OLEH

**AMIRAH ADILAH
04011281823182**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

**NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DAN D-DIMER
SEBAGAI MARKER PREDIKTOR KEMATIAN
PADA PASIEN COVID-19**

Oleh:

**Amirah Adilah
04011281823182**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 22 Desember 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

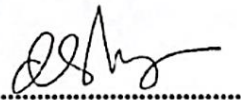
Pembimbing I

dr. Mastiar Endang Frida Siahaan, M. Kes., SpPK(K)
NIP. LB 126



Pembimbing II

dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP. 199010132015042004



Penguji I

dr. Eny Rahmawati, M. Sc., SpPK(K)
NIP. 197002132002122001



Penguji II

dr. Tia Sabrina, M. Biomed
NIP. 198804042015042006

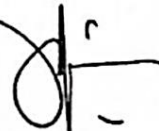


**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

**Mengetahui,
Wakil Dekan I**



Dr. dr. Irfannuddin, SpKO., M.Pd.Ked
NIP.19730613199903100

HALAMAN PERSETUJUAN

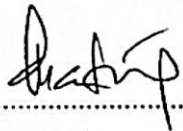
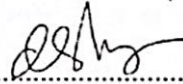
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “*Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)* dan D-Dimer sebagai Marker Prediktor Kematian pada Pasien COVID-19” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Desember 2021.

Palembang, 22 Desember 2021

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi



Pembimbing:

1. dr. Mastiar Endang Frida Siahaan, M. Kes., SpPK(K)
NIP. LB 126
2. dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP. 199010132015042004


.....

.....

Penguji:

1. dr. Eny Rahmawati, M. Sc., SpPK(K)
NIP.197002132002122001
2. dr. Tia Sabrina, M. Biomed
NIP.198804042015042006


.....

.....

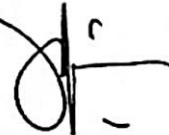
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, SpKO., M.Pd.Ked
NIP. 19730613199903100

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Amirah Adilah
NIM : 04011281823182
Judul : *Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)* dan D-dimer sebagai
Marker Prediktor Kematian pada Pasien COVID-19

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi 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.



Palembang, 20 Desember 2021



(Amirah Adilah)

ABSTRAK

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DAN D-DIMER SEBAGAI MARKER PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19

(Amirah Adilah, Desember 2021, 87 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pendahuluan. Secara global, per 16 Juli 2021, terdapat 188.655.968 kasus COVID-19 yang telah dikonfirmasi, termasuk didalamnya 4.067.517 kematian. Hasil pemeriksaan laboratorium dapat dijadikan acuan progresivitas perjalanan penyakit pada pasien konfirmasi COVID-19. Beberapa studi melaporkan bahwa *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan D-Dimer sangat dihubungkan dengan perburukan klinis pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui NLR dan D-Dimer sebagai marker prediktor kematian pasien COVID-19.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Data penelitian yang digunakan adalah data rekam medis 275 pasien konfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSMH Palembang periode Januari 2021-Juni 2021 yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan *ROC curve*, analisis univariat, analisis bivariat, dan analisis regresi logistik.

Hasil. Dari 275 pasien didapatkan 220 pasien bertahan hidup dan 55 pasien meninggal dalam kurun waktu 7 hari. Kadar D-Dimer $>3,19 \mu\text{g/mL}$ ditemukan pada 52 (94,5%) pasien meninggal, sedangkan kadar NLR $>9,6667$ ditemukan pada 44 (80%) pasien meninggal. Kemudian dengan analisis bivariat didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar NLR dan D-Dimer dengan kematian pasien COVID-19 ($P \text{ value} < 0,001$). Analisis multivariat dengan regresi logistik menunjukkan bahwa kadar NLR, D-Dimer, dan usia tua (≥ 60 tahun) memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kematian pasien COVID-19 dengan nilai OR NLR=1,484 dan D-Dimer=2,348.

Kesimpulan. NLR dan D-Dimer dapat digunakan sebagai prediktor kematian pasien konfirmasi COVID-19 yang dibuktikan dengan adanya hubungan yang sangat bermakna dari analisis. D-Dimer memiliki pengaruh lebih besar dibandingkan NLR terhadap kematian pasien COVID-19 dengan usia tua sebagai faktor *confounding*.

Kata kunci. *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR); D-Dimer; COVID-19; Kematian.

ABSTRACT

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND D-DIMER AS A PREDICTOR MARKER OF DEATH IN COVID-19 PATIENTS

(Amirah Adilah, December 2021, 87 pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Introduction. Globally, as of July 16, 2021, there were 188,655,968 confirmed cases of COVID-19, including 4,067,517 deaths. Several studies have reported that the value of NLR and D-Dimer is strongly associated with clinical worsening of COVID-19 patients. This study aims to determine the levels of NLR and D-Dimer as predictor markers of death in COVID-19 patients.

Method. This research is an analytic observational study with a cross sectional research design. The research data used is the medical record data of 275 confirmed COVID-19 patients who were hospitalized at RSMH Palembang for the period January 2021-June 2021. Data were analyzed using the ROC curve, univariate, bivariate, and logistic regression analysis.

Result. From 275 patients, 220 patients survived and 55 patients died within 7 days. D-Dimer levels >3.19 g/mL were found in 52 (94.5%) patients while NLR levels >9.6667 were found in 44 (80%) patients who died. Then by bivariate analysis, there was a significant relationship between NLR and D-Dimer levels with the death of COVID-19 patients (P value <0.001). Multivariate analysis with logistic regression showed that the levels of NLR, D-Dimer, and old age (≥ 60 years) had a significant influence on the mortality of COVID-19 patients with OR values of NLR=1.484 and D-Dimer=2.348.

Conclusion. NLR and D-Dimer can be used as predictors of mortality in COVID-19 patients as evidenced by a very significant relationship. D-Dimer has a greater effect than NLR on the mortality of COVID-19 patients with old age as a confounding factor.

Keywords. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); D-Dimer; COVID-19; Death.

RINGKASAN

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DAN D-DIMER SEBAGAI MARKER PREDIKTOR KEMATIAN PASIEN COVID-19.

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 20 Desember 2021

Amirah Adilah; Dibimbing oleh dr. Mastiar Endang Frida Siahaan, M. Kes., SpPK(K) dan dr. Desi Oktariana, M. Biomed.

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and D-Dimer as a Predictor Marker of Death in Covid-19 Patients

xviii + 87 halaman, 8 tabel, 18 gambar, 8 lampiran

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah suatu penyakit menular pada manusia yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Hasil pemeriksaan laboratorium dapat dijadikan acuan progresivitas perjalanan penyakit pada pasien konfirmasi COVID-19. Beberapa studi melaporkan bahwa nilai NLR dan D-Dimer sangat dihubungkan dengan perburukan klinis pasien COVID-19. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian mengenai kadar NLR dan D-Dimer sebagai marker prediktor kematian pasien COVID-19 agar dapat dilakukan penilaian awal yang efektif untuk mengidentifikasi dan menindaklanjuti pasien dengan memberikan penanganan awal yang cepat dan tepat.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Sampel penelitian yang digunakan adalah data rekam medis 275 pasien konfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSMH Palembang periode Januari 2021-Juni 2021. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*. Data kemudian dianalisis dengan menggunakan *ROC curve*, analisis univariat, bivariat, dan analisis regresi logistik. Data kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan grafik serta narasi untuk menginterpretasikan data tersebut. Hasil penelitian ini didapatkan 220 pasien bertahan hidup dan 55 pasien meninggal dalam kurun waktu 7 hari. D-Dimer > 3,19 µg/mL ditemukan pada 52 (94,5%) pasien meninggal, sedangkan kadar NLR > 9,6667 ditemukan pada 44 (80%) pasien meninggal. Kemudian analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar NLR dan D-Dimer dengan kematian pasien COVID-19 (*P value* < 0,001). Analisis multivariat dengan regresi logistik menunjukkan bahwa kadar NLR, D-Dimer, dan usia tua (≥60 tahun) memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kematian pasien COVID-19 dengan nilai OR NLR=1,484 dan D-Dimer=2,348.

Dapat disimpulkan bahwa NLR dan D-Dimer dapat digunakan sebagai prediktor kematian pasien konfirmasi COVID-19 yang dibuktikan dengan adanya hubungan yang sangat bermakna dari analisis. D-Dimer memiliki pengaruh lebih besar dibandingkan NLR terhadap kematian pasien COVID-19 dengan usia tua sebagai faktor *confounding*.

Kata kunci. *Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); D-Dimer; COVID-19; Kematian.*

SUMMARY

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND D-DIMER AS A PREDICTOR MARKER OF DEATH IN COVID-19 PATIENTS

Scientific Paper in the form of Skripsi, 20 Desember 2021

Amirah Adilah; supervised by dr. Mastiar Endang Frida Siahaan, M. Kes., SpPK(K) dan dr. Desi Oktariana, M. Biomed.

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dan D-dimer sebagai Marker Prediktor Kematian pada Pasien COVID-19

xviii + 87 pages, 8 table, 18 Pictures, 8 attachments

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease in humans caused by the SARS-CoV-2 virus. The results of laboratory tests can be used as a reference for the progression of the disease in confirmed COVID-19 patients. Several studies reported that NLR and D-Dimer values were strongly associated with clinical worsening of COVID-19 patients. Therefore, it is necessary to conduct research on NLR and D-Dimer levels as predictor markers of death for COVID-19 patients so that an effective initial assessment can be carried out to identify and follow up patients by providing fast and appropriate initial treatment.

This research is an analytic observational study with a cross sectional research design. The research sample used was the medical record data of 275 confirmed COVID-19 patients who were hospitalized at RSMH Palembang for the period January 2021-June 2021. The sampling technique used the consecutive sampling method. The data were then analyzed using the ROC curve, univariate, bivariate, and logistic regression analysis. The data is then presented in the form of tables and graphs as well as narratives to interpret the data.

The results of this study showed that 220 patients survived and 55 patients died within 7 days. D-Dimer > 3.19 g/mL was found in 52 (94.5%) patients who died, while NLR levels > 9.6667 were found in 44 (80%) patients who died. Then the bivariate analysis showed a significant relationship between NLR and D-Dimer levels with the death of COVID-19 patients (P value < 0.001). Multivariate analysis with logistic regression showed that the levels of NLR, D-Dimer, and old age (≥ 60 years) had a significant influence on the mortality of COVID-19 patients with OR values of NLR = 1.484 and D-Dimer = 2.348.

It can be concluded that NLR and D-Dimer levels can be used as predictors of death in confirmed COVID-19 patients as evidenced by a very significant relationship from the analysis. D-Dimer has a greater effect than NLR on the mortality of COVID-19 patients with old age as a confounding factor.

Keywords. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); D-Dimer; COVID-19; Death.

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Amirah Adilah
NIM : 04011281823182
Judul : *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan D-dimer sebagai
Marker Prediktor Kematian pada Pasien COVID-19

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

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

Palembang, 20 Desember 2021



Amirah Adilah
NIM. 04011281823182

KATA PENGANTAR

Puja dan puji syukur saya ucapkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga dengan izin-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan penelitian skripsi dengan judul “*Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan D-dimer sebagai Marker Prediktor Kematian pada Pasien COVID-19” yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) dari PSPD FK Universitas Sriwijaya. Sholawat serta salam juga saya curahkan kepada nabi besar Muhammad SAW. Sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan studi ini apabila tanpa adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan kerendahan dan ketulusan hati, pada kesempatan ini saya ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Yang terhormat dr. Mastiar Endang Frida Siahaan, M.Kes., SpPK(K) dan dr. Desi Oktariana, M.Biomed, selaku pembimbing yang sangat luar biasa dalam memberikan bimbingan, saran, kritik, ilmu, kesempatan, pengalaman, waktu, motivasi, dan tenaga beliau selama penyusunan skripsi ini.
2. Yang terhormat dr. Eny Rahmawati, M. Sc., Sp.PK(K) dan dr. Tia Sabrina, M. Biomed selaku penguji yang juga sangat berjasa memberikan masukan, arahan, waktu luang serta kesempatan agar skripsi ini menjadi semakin baik.
3. Orang tua, kakak, adik, sepupu, dan sahabat-sahabat atas segala doa dan dukungan yang telah diberikan.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari kata sempurna. Hal tersebut didasari atas keterbatasan dan kekurangan yang dimiliki penulis. Oleh karena itu, penulis terbuka akan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Palembang, 20 Desember 2021



Amirah Adilah

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
ABSTRAK	v
RINGKASAN	vii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	ix
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1.5.2 Manfaat Kebijakan	4
1.5.3 Manfaat Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Coronavirus Disease-2019	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Etiologi	7
2.1.4 Penularan	10

2.1.5 Patogenesis	12
2.1.6 Manifestasi Klinis dan klasifikasi.....	15
2.1.7 Diagnosis	17
2.1.8 Pemeriksaan Penunjang	19
2.1.9 Tatalaksana	21
2.1.10 Komplikasi	23
2.1.11 Pencegahan	23
2.2. <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> (NLR)	24
2.2.1 Definisi	24
2.2.2 Neutrofil	24
2.2.3 Limfosit	25
2.2.4 Hubungan NLR dan Mortalitas Pasien COVID-19	27
2.3. D-Dimer	28
2.3.1 Definisi	28
2.3.2 Struktur dan Pembentukan D-Dimer	29
2.3.3 Hubungan D-Dimer dan Mortalitas Pasien COVID-19	30
2.4. Kerangka Teori.....	33
2.5. Kerangka Konsep	34
BAB III METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Jenis Penelitian	35
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	35
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	35
3.3.1 Populasi Penelitian	35
3.3.2 Sampel Penelitian	35
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	36
3.4 Variabel Penelitian	36
3.4.1 Variabel Bebas	36
3.4.2 Variabel Terikat	37
3.4.3 Variabel Kovariat	37
3.5 Definisi Operasional	38
3.6 Cara Pengumpulan Data	40

3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	40
3.7.1 Analisis Univariat.....	40
3.7.2 ROC Curve	41
3.7.3 Analisis Bivariat	41
3.7.4 Analisis Multivariat	41
3.8 Kerangka Operasional	42
3.9 Jadwal Kegiatan	43
3.10 Rencana Anggaran	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1 Hasil Penelitian	44
4.1.1 Analisis Univariat	45
4.1.2 ROC Curve	47
4.1.3 Analisis Bivariat	48
4.1.4 Analisis Multivariat	51
4.2 Pembahasan	53
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1 Kesimpulan	61
5.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	72
BIODATA	87

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Definisi Operasional Penelitian	38
Tabel 3. 2 Jadwal Kegiatan	43
Tabel 3. 3 Rencana Anggaran	43
Tabel 4. 1 Karakteristik Pasien Konfirmasi COVID-19	46
Tabel 4. 2 Hubungan Variabel Bebas dengan Kematian Pasien COVID-19	49
Tabel 4. 3 Hubungan Kovariat dengan Nilai NLR Pasien COVID-19	50
Tabel 4. 4 Hubungan Kovariat dengan Nilai D-dimer Pasien COVID-19	51
Tabel 4. 5 Analisis Regresi Logistik	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Jumlah kasus harian dan kumulatif di Indonesia, per 30 Juni 2021 ...	6
Gambar 2. 2 Genus coronaviruses	8
Gambar 2. 3 Susunan genom betacoronaviruses.....	9
Gambar 2. 4 Struktur β -coronavirus	9
Gambar 2. 5 Hipotesis asal mula dan rute umum transmisi coronavirus	10
Gambar 2. 6 Transmisi SARS-CoV-2.	11
Gambar 2. 7 Siklus hidup SARS-CoV-2.	13
Gambar 2. 8 Skema replikasi dan patogenesis SARS-CoV-2.	14
Gambar 2. 9 Perjalanan penyakit COVID-19 berat.	16
Gambar 2. 10 COVID-19 imaging.	20
Gambar 2. 11 Siklus hidup SARS-CoV-2 dan potensial drug targets	22
Gambar 2. 12 Mekanisme antimikroba neutrofil.	25
Gambar 2. 13 Garis keturunan leukosit.....	26
Gambar 2. 14 Mekanisme pembentukan D-dimer.	29
Gambar 2. 15 Patofisiologi trombosis pada pasien COVID-19 berat.	31
Gambar 2. 16 Kerangka Teori	33
Gambar 2. 17 Kerangka Konsep	34
Gambar 3. 1 Kerangka Operasional	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pengolahan dan Analisis Data.....	72
Lampiran 2. Lembar Konsultasi Skripsi.....	80
Lampiran 3. Sertifikat Etik.....	81
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	82
Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian.....	83
Lampiran 6. Lembar Persetujuan Sidang Skripsi.....	84
Lampiran 7. Lembar Persetujuan Revisi Skripsi.....	85
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Kemiripan Naskah.....	86

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CoV	: <i>Coronaviruses</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DIC	: <i>Disseminated intravascular coagulation</i>
DVT	: <i>Deep vein thrombosis</i>
ECMO	: <i>Extra Corporeal Membrane Oxygen</i>
ELISA	: <i>Enzym linked immunosorbent assay</i>
ERGIC	: <i>ER–Golgi intermediate compartment</i>
FDP	: <i>Fibrin degradation products</i>
HCoV	: <i>human coronavirus</i>
ICTV	: <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
LGL	: <i>Large granular lymphocyte</i>
LPV	: <i>Lopinavir</i>
MERS	: <i>Middle East respiratory syndrome</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
NETs	: <i>Neutrophil extracellular traps</i>
NK	: <i>Natural killer</i>

NLR	: <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i>
RBD	: <i>Receptor-binding domain</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROC	: <i>Receiver operating characteristic</i>
RT-PCR	: <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
RTV	: <i>Ritonavir</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS- CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
t-PA	: <i>tissue plasminogen activator</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
ULVWF	: <i>Ultralarge von Willebrand factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
VTE	: <i>Venous thromboembolism</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah suatu penyakit menular pada manusia yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹ Virus SARS-CoV-2 ini merupakan jenis virus baru yang berkaitan dengan keluarga virus seperti SARS dan beberapa jenis flu biasa lainnya. Gejala yang dimiliki pasien COVID-19 dapat berupa demam, batuk, dan sesak napas serta dalam kasus yang lebih parah dapat menyebabkan pneumonia atau kesulitan bernapas dan dapat berakibat fatal.²

World Health Organization (WHO) China pada awalnya melaporkan kasus pneumonia yang penyebabnya tidak diketahui di Wuhan, Provinsi Hubei, pada akhir Desember 2019. Penyakit ini kemudian secara resmi diberi nama COVID-19 oleh WHO pada 12 Februari 2020 dan *International Committee for Classification of Viruses* (ICTV) secara resmi menamai virus tersebut dengan SARS-CoV-2.³ Sejak COVID-19 pertama kali muncul di China, virus tersebut terus berkembang dan dengan cepat menyebar ke negara-negara lain di dunia sebagai ancaman global. Pada 11 Maret 2020, WHO akhirnya mengklasifikasikan COVID-19 sebagai pandemi.³ Presiden RI, Joko Widodo, mengumumkan kasus pertama positif COVID-19 di Indonesia pada Senin, 2 Maret 2021 yang ditularkan melalui transmisi dari manusia ke manusia.⁴ Secara global, per 16 Juli 2021, terdapat 188.655.968 kasus COVID-19 yang telah dikonfirmasi, termasuk didalamnya 4.067.517 kematian. Di Indonesia, telah dilaporkan 2.780.803 kasus terkonfirmasi COVID-19 dan 71.397 kematian.⁵ Angka-angka tersebut masih terus meningkat hingga saat ini, oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa COVID-19 merupakan penyakit dengan penularan yang cepat dan angka kematian yang tinggi.

Berbagai pemeriksaan dapat dilakukan untuk mendiagnosis COVID-19, salah satunya adalah pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan hematologi, *C-reactive protein* (CRP), pemeriksaan molekuler, atau pemeriksaan kombinasi *rapid test antibody* dan PCR.⁶ Salah satu

hasil pemeriksaan hematologi adalah nilai *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR). NLR merupakan biomarker hematologi yang menghitung tingkat neutrofil dan limfosit, dimana nilai NLR yang tinggi menandakan adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Respon inflamasi dapat menstimulasi produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis dari limfosit sehingga dapat meningkatkan nilai NLR.⁷ Berdasarkan teori dan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan bahwa terdapat peningkatan nilai NLR pada pasien COVID-19 serta dapat mengindikasikan peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19.⁸ Namun, ada pula beberapa penelitian yang menyatakan bahwa tidak ada peningkatan neutrofil yang signifikan bahkan ada penurunan nilai neutrofil pada pasien konfirmasi COVID-19.^{9,10}

Seperti yang kita tahu, sebagian besar gejala pasien COVID-19 adalah gangguan pernapasan, namun bukti saat ini menunjukkan bahwa pasien dengan COVID-19 yang berat kerap kali memiliki gangguan koagulasi yang mirip dengan koagulopati sistemik lainnya. Koagulopati pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian atau peningkatan mortalitas yang signifikan.¹¹ Peradangan berlebihan pada pasien COVID-19 menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin yang berlebihan sehingga dapat menyebabkan peningkatan nilai parameter hasil pemeriksaan hemostasis seperti PT, APTT, fibrinogen, dan D-Dimer. D-dimer merupakan produk degradasi *cross-linked fibrin* yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis.¹² D dimer kemudian bersirkulasi dalam plasma dengan waktu paruh sekitar 8 jam. Karena hanya dapat dihasilkan ketika ada pembentukan dan degradasi *cross-linked fibrin*, D-dimer efektif digunakan sebagai penanda adanya aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolitik, serta berfungsi sebagai penanda tidak langsung aktivitas trombotik. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang melaporkan bahwa peningkatan D-dimer dikaitkan dengan peningkatan keparahan penyakit dan risiko kematian pada pasien COVID-19.¹³ Namun ada pula pendapat berbeda, analisis multivariat yang dilakukan oleh Chang dkk menemukan bahwa kejadian gangguan koagulasi seperti *deep vein thrombosis* (DVT) tidak berhubungan secara signifikan dengan mortalitas pasien COVID-19 di rumah sakit.¹⁴

Penelitian mengenai prediktor keparahan penyakit perlu dilakukan agar dapat membantu tenaga medis untuk mengidentifikasi dan menindaklanjuti pasien dengan memberikan penanganan awal yang cepat dan tepat. Karena masih adanya penelitian yang berbeda pendapat dan diperlukannya penilaian awal yang efektif, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis NLR dan D-Dimer sebagai marker prediktor kematian pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini diharapkan bisa menjadi sumber informasi dan referensi terutama bagi klinisi atau tenaga medis agar dapat memberikan manajemen yang cepat dan tepat pada pasien COVID-19 sehingga dapat menurunkan angka kematian dari penyakit ini.

1.2 Rumusan masalah

Apakah *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan D-Dimer dapat digunakan sebagai marker prediktor kematian pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan D-Dimer dapat digunakan sebagai marker prediktor kematian pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi nilai *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan D-Dimer pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Menentukan *cut-off point* nilai *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan D-dimer sebagai marker prediktor kematian pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

3. Menganalisis *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan D-dimer sebagai marker prediktor kematian pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Hipotesis

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) dan D-Dimer dapat digunakan sebagai marker prediktor kematian pasien COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi dan kajian mengenai *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan D-Dimer sebagai marker prediktor kematian pasien COVID-19 serta diharapkan menjadi bahan referensi dan pembandingan bagi peneliti-peneliti selanjutnya untuk pengembangan penelitian berikutnya.

1.5.2 Manfaat Kebijakan

Hasil dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi sumber informasi dan referensi terutama bagi klinisi atau tenaga medis mengenai hubungan antara keadaan inflamasi dan gangguan koagulasi pada pasien COVID-19 agar dapat memberikan manajemen awal yang tepat pada pasien COVID-19 sehingga mencegah terjadinya keparahan penyakit lebih lanjut dan menurunkan angka mortalitas.

1.5.3 Manfaat Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat membantu masyarakat untuk mendapatkan penanganan yang cepat dan tepat serta memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai hubungan antara keadaan inflamasi dan kejadian koagulasi terhadap kematian pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
2. WHO, IFRC, Unicef. Key Messages and Actions for Prevention and Control in Schools. *Key Messag Actions COVID-19 Prev Control Sch* [Internet]. 2020;(March):13. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/key-messages-and-actions-for-covid-19-prevention-and-control-in-schools-march-2020.pdf?sfvrsn=baf81d52_4#:~:text=COVID-19 is a,2019-nCoV.
3. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* [Internet]. 2020;43(4):328–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
4. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Protokol Percepatan Penanganan Pandemi Covid-19 (Corona Virus Disease 2019). Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 [Internet]. 2020;19:31. Available from: <https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/Protokol Percepatan Penanganan Pandemi Corona Virus Disease 2019.pdf>
5. WHO Indonesia. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Coronavirus Coronavirus Disease Disease Situation World Health World Health Organization Organization. Vol. 2019. 2021. 1–11 p.
6. Aryati. Strategy Lab Test in COVID-19 [Internet]. Vol. 1, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Indonesia. 2020. Available from: <https://www.covid19.go.id/>
7. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. 2020;(January).
8. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):1–7.
9. Zheng Y, Huang Z, Yin G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury. 2020;
10. 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.

11. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438–40.
12. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care.* 2020;8(1):1–11.
13. Yu H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. 2020;(January).
14. Chang H, Rockman CB, Jacobowitz GR, Speranza G, Johnson WS, Horowitz JM, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):597–604.
15. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):313–24.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama.* 2020;323(13):1239.
17. World Health Organization. Wuhan 2019 Novel Coronavirus - 2019-nCoV. *Mater Methods.* 2020;10(JANUARY):1–5.
18. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 35. World Heal Organ [Internet]. 2021;(December):1–3. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
19. Atzrodt CL, Maknoja I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2020;287(17):3633–50.
20. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(18):1775–6.
21. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2020;23(2):1–11.
22. Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The Novel Insight of SARS-CoV-2 Molecular Biology and Pathogenesis and Therapeutic Options. *DNA Cell Biol.* 2020;39(10):1741–53.
23. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020;24:91–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

24. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. 2020;(1):1–9.
25. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J*. 2020;4(5):955–67.
26. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
27. Chin Med J. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087–95.
28. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–9.
29. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
30. El Zowalaty ME, Järhult JD. From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans – Call for a One Health approach. *One Heal* [Internet]. 2020;9(February):100124. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100124>
31. Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. 2020;8(January):19–21.
32. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502–5.
33. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100–15.
34. Cevik M, Marcus J, Buckee C, Smith T. SARS-CoV-2 Transmission Dynamics Should Inform Policy. *SSRN Electron J*. 2020;1–19.
35. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2, Theoretical Considerations and Available Evidence Opinion. *Ann Intern Med*. 2020;324(11):766–7.
36. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:1–6.

37. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
38. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: A statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020;9(2):538.
39. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, Blount BC, Goniewicz ML, Thanavala YM. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1175–7.
40. Zhang ZJ, Yu XJ, Fu T, Liu Y, Jiang Y, Yang BX, et al. Novel coronavirus infection in newborn babies aged <28 days in China. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2–5.
41. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med.* 2020;14(2):193–8.
42. Grygiel-Górniak B, Oduah MT. Covid-19: What should the general practitioner know? *Clin Interv Aging.* 2021;16:43–56.
43. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-).* 2020;367(6483):1260–3.
44. Afewerky HK. Pathology and pathogenicity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Exp Biol Med.* 2020;245(15):1299–307.
45. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal [Internet].* 2020;10(2):102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
46. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–34.
47. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020;189(3):428–37.
48. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
49. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.

50. 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.
51. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):420–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
52. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
53. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chinese Med Assoc*. 2021;84(1):3–8.
54. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 [Internet]. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2020. 36–37 p. Available from: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
55. World Health Organization. Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2: Panduan interim. *World Heal Organ*. 2020;(September):1–19.
56. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Pneumonia COVID-19, Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Vol. 55, *Journal of the American Pharmacists Association*. 2020.
57. Kemenkes RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease-2019 (COVID-19). *Math Didact J Pendidik Mat*. 2020;4:1–214.
58. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. 2020;
59. Ozdemir Ö. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Diagnosis and Management. *Erciyes Med J*. 2020;42(3):242–7.
60. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
61. Jamil S, Mark N, Carlos G, Dela Cruz CS, Gross JE, Pasnick S. Diagnosis and management of COVID-19 disease. *Am Thorac Soc*. 2020;201(10):P19–22.
62. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* [Internet]. 2020;16(3):223–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
63. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99.

64. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7.
65. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(18):1824–36.
66. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312–20.
67. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2637–46.
68. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla XNA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2020;318(6):F1454–62.
69. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;23–9.
70. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (covid-19) Situation Report - 72. 2020;
71. Ulloque-Badaracco JR, Salas-Tello WI, Al-kassab-Córdova A, Braga EAA-, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, et al. Prognostic value of Neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. 2021;
72. Han Q, Wen X, Wang L, Han X, Shen Y, Cao J, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):1–7.
73. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1733–4.
74. Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol.* 2018;9(FEB):1–17.
75. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol.* 2018;9(OCT):1–14.
76. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014;14(5):302–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3660>
77. Papenfuss T, Bolon B. Lymphocytes. *Encycl Immunotoxicol.* 2015;559–66.
78. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An Introduction to

- Immunology and Immunopathology. Allergy, Asthma Clin Immunol [Internet]. 2018;14(s2):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
79. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. 2020;(January).
 80. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of Neutrophil-to-Lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020;0–5.
 81. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–9.
 82. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529–39.
 83. Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(3):749–56.
 84. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol [Internet].* 2020;13(11):1265–75. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>
 85. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci [Internet].* 2018;55(8):548–77. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1529734>
 86. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411–20.
 87. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: The clot thickens! *Eur Respir J [Internet].* 2020;56(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01608-2020>
 88. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med [Internet].* 2020;46(8):1603–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>
 89. Peiró ÓM, Carrasquer A, Sánchez-Gimenez R, Lal-Trehan N, del-Moral-Ronda V, Bonet G, et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers.* 2021;26(2):119–26.
 90. PDS PatKLIn. Panduan Pemeriksaan Lab Covid-19. 2020;1–3.
 91. Santika IGPNA. Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) dan Umur Terhadap Daya Tahan Umum (Kardiovaskuler) Mahasiswa Putra Semester II Kelas A

Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan IKIP PGRI Bali Tahun 2014. *J Pendidik Kesehat Rekreasi*. 2015;1:42–7.

92. Artaria, MD. Dasar biologis variasi jenis kelamin, gender, dan orientasi seksual. *Biokultur*. 2016;5(2):157–65.
93. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empower Heal*. 2020;3(2):77.
94. Putra IAE, Sutarga I, Kardiwinata M, Suariyani N, Septarini N, Subrata I. Modul Penelitian Uji Diagnostik Dan Skrining. *Progr Stud Kesehat Masy Fak Kedokt Univ Udayana* [Internet]. 2016;45. Available from: https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_1_dir/d204d4a5ad0870a0965416e671a38791.pdf
95. Rai D, Ranjan A, H A, Pandey S. Clinical and Laboratory Predictors of Mortality in COVID-19 Infection: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Care Hospital of Eastern India. *Cureus*. 2021;13(9):1–13.
96. Guo J, Zhou B, Zhu M, Yuan Y, Wang Q, Zhou H, et al. CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2020;
97. 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):934–43.
98. Zhou F, Ting Yu, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2020;3(1):01–2.
99. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2197–206.
100. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):1–9.
101. Vahidy FS, Pan AP, Ahnstedt H, Munshi Y, Choi HA, Tiruneh Y, et al. Sex differences in susceptibility, severity, and outcomes of coronavirus disease 2019: Cross-sectional analysis from a diverse US metropolitan area. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(1 January):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245556>
102. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (Covid-19): A case-control study. *Int J Med Sci*. 2020;17(9):1281–92.

103. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020;92(11):2573–81.
104. Zhu L, She Z-G, Cheng S, Qin J-J. Association of Blood Glucose Control and Outcomes.pdf. *Cell Metab* [Internet]. 2020;31(June):1068–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/>
105. 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* [Internet]. 2020;43(11):1267–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-020-00541-w>
106. Bastuga A, Bodura H, Erdoganb S, Gokcinarc D, Kazancioglu S, Kosovalie BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020;(January).
107. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(January):1833–9.
108. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8.
109. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* [Internet]. 2010;14(5):R192. Available from: <http://ccforum.com/content/14/5/R192>
110. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Am Soc Hematol* [Internet]. 2020;135(June). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254017/pdf/main.pdf>
111. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
112. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324–9.
113. Hikmawati I, Setiyabudi R. Hipertensi Dan Diabetes Militus Sebagai Penyakit Penyerta Utama Covid-19 Di Indonesia Hypertension and Diabetes Mellitus As Covid-19 Comorbidities in Indonesia. *Pros Semin Nas Lppm Ump* [Internet]. 2020;0(0):95–100. Available from: <https://semnaslppm.ump.ac.id/index.php/semnaslppm/article/view/224/219>

%0A<https://semnaslppm.ump.ac.id/index.php/semnaslppm/article/view/224>

114. Aly MM, Meshref TS, Abdelhameid MA, Ahmed SA, Shaltout AS, Abdel-Moniem AE, et al. Can hematological ratios predict outcome of covid-19 patients? A multicentric study. *J Blood Med.* 2021;12:505–15.
115. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15–27.