

**SKRIPSI**

**PERBANDINGAN NILAI *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* DAN *C-REACTIVE PROTEIN*  
PADA PASIEN ICU DAN NON-ICU COVID-19**



**SILVIA CATHERINE**

**04011281823153**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Perbandingan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada  
Pasien ICU dan Non-ICU COVID-19

Oleh:

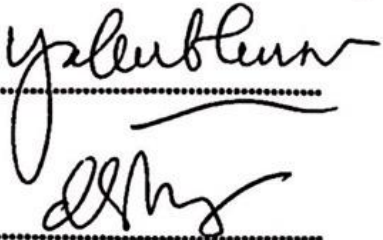
**Silvia Catherine**  
04011281823153

### SKRIPSI

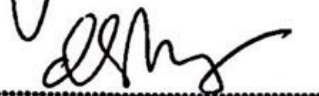
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana  
kedokteran

Palembang, 17 Januari 2022  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

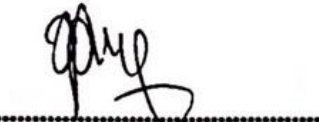
Pembimbing I  
**dr. Kemas Ya'Kub Rahadiyanto, Sp. PK., M. Kes**  
NIP. 197210121999031005



Pembimbing II  
**dr. Desi Oktariana, M.Biomed**  
NIP. 199010132015042004



Penguji I  
**dr. Phey Liana, Sp.P.K.**  
NIP. 198108032006042001



Penguji II  
**dr. Dalilah, M. Kes**  
NIP. 198411212015042001

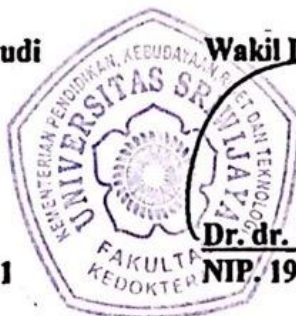


Mengetahui,

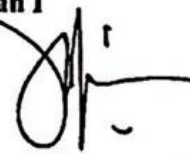
**Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP. 197802272010122001



**Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

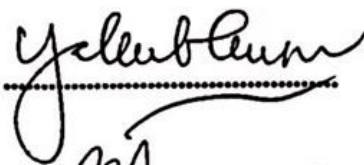
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Perbandingan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada Pasien ICU dan Non-ICU COVID-19” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Januari 2022.

Palembang, 17 Januari 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

**Pembimbing I**

**dr. Kemas Ya’Kub Rahadiyanto, Sp. PK., M. Kes**  
NIP. 197210121999031005



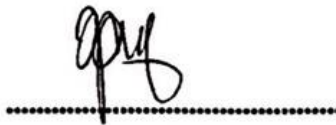
**Pembimbing II**

**dr. Desi Oktariana, M.Biomed**  
NIP. 199010132015042004



**Penguji I**

**dr. Phey Liana, Sp.P.K.**  
NIP. 198108032006042001



**Penguji II**

**dr. Dalilah, M. Kes**  
NIP. 198411212015042001

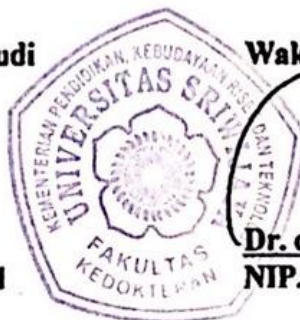


Mengetahui,

**Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP. 197802272010122001



**Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Silvia Catherine  
NIM : 04011281823153  
Judul : Perbandingan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan  
*C-Reactive Protein* pada Pasien ICU dan Non-ICU  
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, 17 Januari 2022



Silvia Catherine

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Silvia Catherine

NIM : 04011281823153

Judul : Perbandingan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan  
*C-Reactive Protein* pada Pasien ICU dan Non-ICU  
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 paksaan dari siapapun.

**Palembang, 17 Januari 2022**



**Silvia Catherine**

**04011281823153**

## ABSTRAK

### PERBANDINGAN NILAI *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO* DAN *C-REACTIVE PROTEIN* PADA PASIEN ICU DAN NON-ICU COVID-19

(Silvia Catherine, 17 Januari 2022, 119 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** *Coronavirus disease 2019* adalah penyakit menular pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh jenis Coronavirus baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pasien COVID-19 dapat mengalami gangguan respon imun sehingga akan menyebabkan hiperinflamasi oleh virus. Biomarker yang bersirkulasi dapat merepresentasikan status inflamasi yang berpotensi sebagai prediktor dari prognosis pasien COVID-19, diantaranya yaitu; *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada pasien ICU dan non-ICU COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Sampel yang digunakan adalah data sekunder berupa rekam medis dan hasil laboratorium pasien COVID-19 di Instalasi Rekam Medis dan Laboratorium Sentral RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2021 - Juni 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan teknik *consecutive sampling*.

**Hasil:** Pada penelitian ini terdapat 240 pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian. Pasien di ICU terdapat 32 pasien (13,3%) dan non-ICU terdapat 208 pasien (86,7%). Median usia pasien ICU 56 tahun terbanyak di rentang usia  $\geq 65$  tahun yaitu 11 pasien (34,4%), perbandingan jenis kelamin antara perempuan dan laki-laki sama, dengan 1 komorbid terbanyak, yaitu 5 (38,5%) pasien dengan DM tipe 2 dan 2 pasien (15,4%) dengan hipertensi. Median NLR pasien ICU adalah 12,75 dan median CRP sebesar 102,5 mg/L. Median usia pasien non-ICU 52 tahun terbanyak di rentang usia 45 - 54 tahun yaitu 48 pasien (23,1%), perbandingan jenis kelamin antara perempuan dan laki-laki sama, dengan 1 komorbid terbanyak, yaitu 19 pasien (28,8%) dengan hipertensi dan 15 pasien (22,7%) dengan keganasan. Median NLR pasien non-ICU adalah 3,295 dan median CRP sebesar 28 mg/L, dengan 66 pasien (31,7%) memiliki CRP  $< 5$ .

**Kesimpulan:** Perbandingan nilai NLR dan CRP bermakna diantara dua kelompok pasien COVID-19 di ICU dan non-ICU ( $p=0,000$ ).

**Kata Kunci:** COVID-19, NLR, CRP, ICU, non-ICU.

## **ABSTRACT**

### **COMPARISON OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND C-REACTIVE PROTEIN ON ICU AND NON-ICU COVID-19 PATIENTS**

(Silvia Catherine, 17<sup>th</sup> January 2022, 119 pages)  
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background:** Coronavirus disease 2019 is an infectious disease of the respiratory tract caused by a new type of coronavirus, namely Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Patients with COVID-19 may experience impaired immune response that will cause hyperinflammation by the virus. Circulating biomarkers that can represent inflammatory status are potential predictors of the prognosis of COVID-19 patients, including; Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and C-Reactive Protein (CRP). This study aims to compare the value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein in ICU and non-ICU COVID-19 patients at Dr. RSUP. Mohammad Hoesin Palembang.

**Method:** This research was classified as an analytic observational study with a cross sectional design. The sample used is secondary datas in the form of medical records and laboratory results of COVID-19 patients at the Medical Record Installation and Central Laboratory of Dr. RSUP. Mohammad Hoesin Palembang in the period of January 2021 - June 2021 who met the inclusion and exclusion criteria using a consecutive sampling technique.

**Result:** In this study, 240 COVID-19 patients were determined as research subjects. There were 32 patients (13,3%) in the ICU and 208 patients (86,7%) in the non-ICU. The median age of ICU patients was 56 years, most were in the age range  $\geq 65$  years, that is 11 patients (34,4%), the sex ratio between women and men was the same, with 1 most comorbid, that is 5 patients (38,5%) with type 2 DM and 2 patients (15,4%) with hypertension. The median NLR for ICU patients was 12,75 and the median CRP was 102,5 mg/L. The median age of non-ICU patients was 52 years, most were in the age range of 45 - 54 years, that is 48 patients (23,1%), the sex ratio between women and men was the same, most without comorbidities followed by 1 most comorbid, that is 19 patients (28,8%) with hypertension and 15 patients (22,7%) with malignancy. The median NLR of non-ICU patients was 3,295 and the median CRP was 28 mg/L, with 66 patients (31,7%) having CRP < 5.

**Conclusion:** The comparison of NLR and CRP values was significant between the two groups of COVID-19 patients in ICU and non-ICU (p=0.000).

**Keywords:** COVID-19, NLR, CRP, ICU, non-ICU.

## RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 17 Januari 2022

Silvia Catherine; dibimbing oleh dr. Kemas Ya'Kub Rahadiyanto, Sp. PK., M. Kes dan dr. Desi Oktariana, M.Biomed

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, xix + 99 halaman, 10 tabel, 13 gambar, 7 lampiran

### RINGKASAN

*Coronavirus disease 2019* adalah penyakit menular pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh jenis Coronavirus baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pasien COVID-19 dapat mengalami gangguan respon imun sehingga akan menyebabkan hiperinflamasi oleh virus. Biomarker yang bersirkulasi dapat merepresentasikan status inflamasi yang berpotensi sebagai prediktor dari prognosis pasien COVID-19, diantaranya yaitu; *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada pasien ICU dan non-ICU COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Sampel yang digunakan adalah data sekunder berupa rekam medis dan hasil laboratorium pasien COVID-19 di Instalasi Rekam Medis dan Laboratorium Sentral RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2021 - Juni 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data diolah dan dianalisis secara analitik univariat, analitik bivariat, kurva ROC, dan *boxplot* untuk mengetahui perbandingan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada pasien ICU dan non-ICU COVID-19 sebagai subjek penelitian.

Pada penelitian ini terdapat 240 pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian. Dari hasil penelitian, didapatkan distribusi karakteristik pasien ICU dan non-ICU COVID-19 berupa usia dewasa hingga lansia, perbandingan jenis kelamin yang sama, dengan 1 komorbid terbanyak yaitu hipertensi dan keganasan, parameter hematologi (Hb, Ht, eritrosit, leukosit, trombosit/platelet, *differential count*) dalam batas normal, serta peningkatan NLR dan CRP.

**Kata Kunci:** COVID-19, NLR, CRP, ICU, non-ICU.

Sosial Kepustakaan: 85 (2004 – 2021)



## ***SUMMARY***

GENERAL PRACTITIONER EDUCATION, FACULTY OF MEDICINE,  
SRIWIJAYA UNIVERSITY

Scientific writing in the form of Skripsi, 17<sup>th</sup> January 2022

Silvia Catherine; supervised by dr. Kemas Ya'Kub Rahadiyanto, Sp. PK., M. Kes  
dan dr. Desi Oktariana, M.Biomed

General Practitioner Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, xix +  
99 pages, 10 tables, 13 pictures, 7 attachments

### **SUMMARY**

Coronavirus disease 2019 is an infectious disease of the respiratory tract caused by a new type of coronavirus, namely Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Patients with COVID-19 may experience impaired immune response that will cause hyperinflammation by the virus. Circulating biomarkers that can represent inflammatory status are potential predictors of the prognosis of COVID-19 patients, including; Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and C-Reactive Protein (CRP). This study aims to compare the value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein in ICU and non-ICU COVID-19 patients at Dr. RSUP. Mohammad Hoesin Palembang.

This research was classified as an analytic observational study with a cross sectional design. The sample used is secondary datas in the form of medical records and laboratory results of COVID-19 patients at the Medical Record Installation and Central Laboratory of Dr. RSUP. Mohammad Hoesin Palembang in the period of January 2021 - June 2021 who met the inclusion and exclusion criteria using a consecutive sampling technique. The data were processed and analyzed using univariate, bivariate, ROC curves, and boxplot to compare the value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein in ICU and non-ICU patients with COVID-19 as research subjects.

In this study, there were 240 COVID-19 patients who were research subjects. From the results of the study, it was found that the distribution of characteristics of ICU and non-ICU COVID-19 patients that is in the age range of adults to elderly, the same ratio between men and women, with 1 most comorbidity, that is hypertension and malignancy, hematological parameters (Hb, Ht, erythrocytes, leukocytes, platelets, differential count) were within normal limits, as well as an increase in NLR and CRP.

**Keywords:** COVID-19, NLR, CRP, ICU, non-ICU.

Citation: 85 (2004 – 2021)

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga skripsi yang berjudul “Perbandingan Nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada Pasien ICU dan Non-ICU COVID-19” dapat diselesaikan. Penulis menyusun skripsi ini sebagai salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Kemas Ya’Kub Rahadiyanto, Sp. PK., M. Kes dan dr. Desi Oktariana, M.Biomed selaku dosen pembimbing atas waktu dan bimbingannya. Terima kasih kepada papa dan mama yang selalu memberikan doa dan dukungannya untuk saya hingga saat ini. Terima kasih juga untuk teman terbaik saya yang telah banyak membantu dan mendukung saya dalam penyusunan skripsi ini maupun selama kuliah di FK, Annisa Susanne Sarjono, Jasmine Kezia Aldora, dan Agrinia Ilza Ishlahiyah.

Penulis menyadari skripsi ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua, terima kasih.

Palembang, 17 Januari 2022



**Silvia Catherine**

**NIM. 04011281823153**

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	v
HALAMAN ABSTRAK DAN <i>ABSTRACT</i> .....	vi
HALAMAN RINGKASAN DAN <i>SUMMARY</i> .....	viii
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 Tatalaksana .....	4
1.5.3 Manfaat Masyarakat .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 <i>Coronavirus Disease-19</i> (COVID-19) .....	6
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Epidemiologi .....	7
2.1.3 Etiologi dan Transmisi .....	10

2.1.4 Patofisiologi .....	13
2.1.5 Respon Sistem Imun terhadap <i>Coronavirus Disease-19</i> .....	18
2.1.6 Manifestasi Klinis .....	19
2.1.7 Klasifikasi Derajat Keparahan .....	20
2.1.8 Faktor Risiko .....	22
2.1.9 Diagnosis .....	23
2.1.10 Tatalaksana .....	24
2.2 <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) .....	32
2.2.1 Neutrofil .....	34
2.2.2 Limfosit .....	34
2.2.3 Perhitungan <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) .....	34
2.3 <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) .....	35
2.4 Kerangka Teori .....	36
2.5 Kerangka Konsep .....	37
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>38</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	38
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	38
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	38
3.3.1 Populasi Penelitian .....	38
3.3.1.1 Populasi Target .....	38
3.3.1.2 Populasi Terjangkau .....	38
3.3.2 Sampel Penelitian .....	38
3.3.2.1 Besar Sampel .....	39
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel .....	39
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	39
3.4 Variabel Penelitian .....	40
3.5 Definisi Operasional .....	41
3.6 Cara Pengumpulan Data .....	44
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	44
3.7.1 Cara Pengolahan Data .....	44
3.7.2 Cara Analisis Data .....	44

3.8 Alur Kerja Penelitian .....	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	47
4.1 Hasil .....	47
4.1.1 Distribusi Karakteristik Pasien COVID-19 .....	48
4.1.2 Distribusi Demografi Pasien COVID-19 di ICU dan Non-ICU .....	50
4.1.3 Perbandingan Nilai NLR dan CRP pada Pasien COVID-19 di ICU dan Non-ICU .....	52
4.2 Pembahasan .....	56
4.2.1 Distribusi Karakteristik Pasien COVID-19 di ICU dan Non-ICU ..	56
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	63
5.1 Kesimpulan .....	63
5.2 Saran .....	64
DAFTAR PUSTAKA .....	65
LAMPIRAN .....	76
RIWAYAT HIDUP .....	99

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Derajat Keparahan dan Manifestasi Klinis pada COVID-19.....	20
Tabel 2.2 Pencegahan Komplikasi .....	29
Tabel 2.3 Nilai Normal Leukosit dan <i>Differential Count</i> .....	33
Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	41
Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Pasien COVID-19 .....	49
Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Penyakit Komorbid Pasien COVID-19 .....	50
Tabel 4.3 Distribusi Demografi Pasien COVID-19 di ICU dan Non-ICU .....	51
Tabel 4.4 Distribusi Frekuensi Penyakit Komorbid Pasien COVID-19 di ICU dan non-ICU .....	52
Tabel 4.5 Perbandingan Nilai NLR dan CRP pada Pasien COVID-19 di ICU dan Non-ICU .....	53
Tabel 4.6 Distribusi Frekuensi Nilai <i>Cut-off</i> NLR dan CRP Populasi Penelitian pada Pasien COVID-19 ICU dan Non-ICU .....	56

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kasus COVID-19 di Indonesia Berdasarkan Usia .....	8
Gambar 2.2 Kasus COVID-19 di Indonesia Berdasarkan Jenis Kelamin .....	8
Gambar 2.3 Kasus Konfirmasi COVID-19 di Indonesia dan Persentase Kematian di Provinsi Sumatera Selatan .....	9
Gambar 2.4 Peta Risiko Provinsi Sumatera Selatan .....	10
Gambar 2.5 Struktur Coronavirus .....	11
Gambar 2.6 Gambaran Mikroskopik SARS-Cov-2 Menggunakan <i>Negative Stain Electron Microscopy</i> .....	12
Gambar 2.7 Asal dan Transmisi SARS-CoV-2 .....	13
Gambar 2.8 Site dari S1 dan S2 .....	15
Gambar 2.9 Patofisiologi Kerusakan Epitel Alveolar akibat SARS-CoV-2 ....	17
Gambar 2.10 Hasil Pemeriksaan Radiologi pada Pasien Positif COVID-19 ...	24
Gambar 2.11 Manajemen Terapi untuk Pasien Dewasa dengan COVID-19 Berdasarkan Keparahan Penyakit .....	31
Gambar 4.1 <i>Boxplot Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dan C-Reactive Protein (CRP) pada Pasien COVID-19 di ICU dan Non-ICU</i> .....	54
Gambar 4.2 Kurva ROC <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dan C-Reactive Protein (CRP) pada Pasien COVID-19 yang Menjalani Perawatan di ICU dan Non-ICU</i> .....	55

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penyakit Komorbid Lainnya .....	76
Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data .....	79
Lampiran 3. Lembar Konsultasi .....	93
Lampiran 4. Sertifikat Etik .....	94
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian .....	95
Lampiran 6. Surat Selesai Penelitian .....	96
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah .....	97



## DAFTAR SINGKATAN

2019-nCoV	: 2019-novel Coronavirus
ACE2	: Angiotensin-Converting Enzyme 2
AEB	: Airway Epithelial Barrier
AEC	: Alveolar Epithelial Cell
AKI	: Acute Kidney Disease
APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AT	: Angiotensin
CCL2	: The Chemokine (C-C) Ligand 2
CDC	: Centers for Disease Control
CFR	: Case Fatality Rate
CKD	: Chronic Kidney Disease
COPD	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CoV	: Coronavirus
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CRP	: C-Reactive Protein
CRT	: Capillary Refill Time
CT	: Cycle Threshold
CT scan	: Computerized Tomography
DM	: Diabetes Mellitus
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation
EKG	: Elektrokardiogram
FDA	: Food and Drug Administration
GCSF	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GDS	: Gula Darah Sewaktu
ICTV	: International Committee on Taxonomy of Viruses
ICU	: Intensive Care Unit
IFN	: Interferon

IL	: Interleukin
IMV	: <i>Invasive Mechanical Ventilation</i>
IP10	: <i>Induced Protein 10</i>
IPC	: <i>Infection Prevention and Control</i>
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Akut
IV	: Intravena
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MIP1A	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NIV	: <i>Noninvasive Ventilation</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NLR	: <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
PEEP	: <i>Positive End-Expiratory Pressure</i>
PO	: Per oral
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
RAS	: <i>Renin Angiotensin System</i>
RBD	: <i>Reseptor-Binding Domain</i>
RBM	: <i>Receptor Binding Motif</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RTC	: <i>Replication/Transcription Complex</i>
RT-PCR	: <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SARI	: <i>Severe Acute Respiratory Infection</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrom</i>
Th	: <i>T helper</i>

TMPRSS2 : *Transmembran Protease Serine 2*  
TNF : *Tumor Necrosis Factor*  
USG : *Ultrasonografi*  
WBC : *White Blood Cell*  
WHO : *World Health Organization*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada akhir 2019, ditemukan beberapa kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Kasus tersebut diidentifikasi sebagai *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019* telah menyebar secara cepat dan luas dalam skala global sehingga WHO menetapkannya sebagai sebuah pandemi pada Maret 2020. Hingga 9 Juli 2021, tercatat 185.291.530 kasus konfirmasi dan 4.010.834 kematian di seluruh dunia pada 220 negara.<sup>1,2</sup> *Coronavirus disease 2019* adalah penyakit menular pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh jenis Coronavirus baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Selain pada saluran pernapasan, ditemukan beberapa bukti bahwa virus ini juga dapat menyerang organ lain seperti jantung, sistem pencernaan, hati, dan lain lain.<sup>3-5</sup>

Virus SARS-CoV-2 menyebar melalui *droplets* ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin, maupun permukaan yang telah terkontaminasi dengan virus berkontak langsung dengan wajah (mata, hidung, dan mulut). Patofisiologi COVID-19 dimulai ketika virus masuk dan menginfeksi *host*, dan berkontak langsung dengan reseptor ACE2 yang ada di sel epitel paru.<sup>6,7</sup> Tanda dan gejala umum dari COVID-19 adalah demam, batuk, sesak napas, dan sakit tenggorokan. Meskipun tanda dan gejala tersebut termasuk ringan, apabila pasien memiliki prognosis yang buruk, maka dapat berkembang menjadi pneumonia berat, edema paru, ARDS, kegagalan multiorgan, dan kematian. Terutama pada usia lanjut dan orang yang memiliki penyakit komorbid seperti penyakit jantung, hipertensi, diabetes, kanker, COPD yang termasuk dalam kelompok berisiko.<sup>8,9</sup> Menurut Kementerian Kesehatan RI, kriteria derajat keparahan COVID-19 berdasarkan gejala klinisnya dibagi sebagai berikut; tanpa gejala (asimptomatik), ringan, sedang, berat, dan kritis.<sup>2</sup>

Beberapa bukti menunjukkan bahwa pasien COVID-19 derajat berat dapat mengalami gangguan respon imun sehingga akan menyebabkan hiperinflamasi dari virus. Oleh karena itu, pasien COVID-19 dengan derajat berat harus melakukan skrining biomarker inflamasi menggunakan parameter laboratorium. Biomarker yang bersirkulasi dapat merepresentasikan status inflamasi dan imun yang berpotensi sebagai prediktor dari prognosis pasien COVID-19, diantaranya yaitu; hitung *White Blood Cell* (WBC) perifer, *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR), *C-Reactive Protein* (CRP), *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan *Lymphocyte-to-Monocyte Ratio* (LMR).<sup>8,10-13</sup>

*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dikaitkan dengan perkembangan infeksi dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi risiko tinggi atau memburuknya pasien. Beberapa penelitian lain telah melaporkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai indikator dini infeksi COVID-19 yang parah, dan dianggap sebagai penanda independen untuk hasil klinis yang buruk dan kematian pada infeksi COVID-19.<sup>14,15</sup> Di satu sisi, neutrofil merupakan komponen utama leukosit yang aktif dan dapat bermigrasi dari sistem vena ke organ atau sistem imun. Neutrofil dapat melepaskan sejumlah besar ROS yang akan menyebabkan kerusakan DNA dan membebaskan virus dari sel. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti IL-6 dan IL-8, TNF $\alpha$  dan GCSF, dan faktor IFN $\gamma$ , yang diproduksi oleh limfosit dan sel endotel. Di sisi lain, respon imun manusia yang dipicu oleh infeksi virus terutama bergantung pada limfosit, sedangkan peradangan sistematis akan menekan imunitas seluler, yang secara signifikan menurunkan limfosit T CD4<sup>+</sup> dan meningkatkan limfosit T supresor CD8<sup>+</sup>. Oleh karena itu, peradangan yang dipicu virus meningkatkan NLR. Peningkatan NLR akan memicu progresivitas COVID-19.<sup>12</sup>

*C-Reactive Protein* (CRP), sebuah biomarker inflamasi, adalah salah satu reaktan fase akut yang paling sensitif dan dapat meningkat setelah terjadi infeksi bakteri atau virus, peradangan, dan trauma parah. Beberapa studi menyimpulkan bahwa CRP adalah penanda prediktif dan prognostik dalam menentukan derajat keparahan COVID-19.<sup>11,15</sup> *C-Reactive Protein* berkaitan dengan fosfokolin yang diekspresikan oleh permukaan sel yang rusak. Pengikatan ini mengaktifkan jalur

komplemen klasik dari sistem kekebalan tubuh dan memodulasi aktivitas fagositosis untuk membersihkan mikroba dan sel-sel rusak. Peningkatan kadar CRP berkaitan dengan produksi sitokin inflamasi yang berlebihan pada pasien COVID-19, sehingga sistem kekebalan menjadi hiperaktif, dan menyebabkan kerusakan pada jaringan paru. Oleh sebab itu, produksi CRP akan diinduksi oleh sitokin inflamasi dan kerusakan jaringan pada pasien COVID-19. Ketika peradangan atau kerusakan jaringan teratasi, konsentrasi CRP akan menurun, menjadikannya penanda yang berguna untuk memantau keparahan penyakit.<sup>16</sup>

Infeksi SARS-CoV-2 akan menyebabkan inflamasi hingga kerusakan jaringan berbagai organ. Beberapa *marker* inflamasi yang dapat digunakan untuk melihat derajat keparahan infeksi SARS-CoV-2 adalah nilai NLR dan CRP. Perbandingan nilai NLR dan CRP pada pasien COVID-19 terkonfirmasi sangat bermanfaat karena kedua nilai tersebut umum digunakan, tersedia dengan cukup mudah, efektif, serta ekonomis terutama untuk mengevaluasi respon inflamasi sistemik yang sedang berlangsung. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.<sup>14</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana perbandingan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada pasien ICU dan non-ICU COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada pasien ICU dan non-ICU COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien ICU dan non-ICU COVID-19 berdasarkan distribusi usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, dan hasil pemeriksaan hematologi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

2. Mengetahui distribusi nilai NLR pada pasien ICU dan non-ICU COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui distribusi nilai CRP pada pasien ICU dan non-ICU COVID-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui perbandingan nilai NLR dengan pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di ICU dan non-ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Mengetahui perbandingan nilai CRP dengan pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di ICU dan non-ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
6. Mengetahui *cut-off point* NLR dan CRP pasien ICU dan non-ICU COVID-19.

#### **1.4 Hipotesis**

Nilai NLR dan CRP lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang menjalankan perawatan di ICU.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan kajian mengenai nilai biomarker NLR dan CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non-ICU sehingga dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian berikutnya yang serupa.

##### **1.5.2 Manfaat Tatalaksana**

Penelitian ini diharapkan dapat membantu praktisi klinis dalam mengetahui nilai NLR dan CRP pasien COVID-19 yang melakukan perawatan di ICU maupun non-ICU sehingga dapat dilakukan manajemen awal yang tepat bagi pasien.

### **1.5.3 Manfaat Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat membantu masyarakat yang terinfeksi COVID-19 untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang efektif dan efisien.



## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) Revisi Ke-5 [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020. [cited 2021 Jul 9]. Available from: [https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/REV-05\\_Pedoman\\_P2\\_COVID-19\\_13\\_Juli\\_2020\\_1.pdf](https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020_1.pdf)
3. Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs. *Cureus* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2021 Sep 6];12(8). Available from: </pmc/articles/PMC7470660/>
4. WHO. Coronavirus [Internet]. WHO. 2021 [cited 2021 Sep 6]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
5. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Sep 6];158(6):1831. Available from: </pmc/articles/PMC7130181/>
6. Erlina Burhan, Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto TY, Aditama, Soedarsono, Teguh Rahayu Sartono, Yani Jane Sugiri R, Tantular, Bintang YM Sinaga, R.R Diah Handayani HA. *Pneumonia COVID-19 Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia [Internet]; 2020 [cited 2021 Sep 6]. 67p. Available from: <https://klikpdpi.com/bukupdpi/wp-content/uploads/2020/04/Buku-Pneumonia-COVID-19-PDPI-2020.pdf>
7. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 20];215:108427. Available from: </pmc/articles/PMC7169933/>
8. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte

- ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];40:110–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>
9. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-An update on the status. Vol. 7, *Military Medical Research*. BioMed Central Ltd. [Internet]; 2020 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
  10. Yufei Y, Mingli L, Xuejiao L, Xuemei D, Yiming J, Qin Q, et al. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];80(7):536–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1803587>
  11. Liang J, Nong S, Jiang L, Chi X, Bi D, Cao J, et al. Correlations of disease severity and age with hematology parameter variations in patients with COVID-19 pre- and post-treatment. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 20];35(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744896/>
  12. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];84(February):106504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
  13. 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* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Sep 6];92(10):1733–4. Available from: [/pmc/articles/PMC7228336/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228336/)
  14. Abdelsamea Mohamedahmed Khalid, Dawoud Abakar A, Nouraldein Mohammed Hamad M. CRP and NLR as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Severity of COVID-19 Infection. *South Asian Res J Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 6];3(1):1–2. Available from:

- [https://sarppublication.com/media/articles/SARJMS\\_31\\_1-2.pdf](https://sarppublication.com/media/articles/SARJMS_31_1-2.pdf)
15. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio—A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 6];75(4):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892477/#:~:text=The%20calculated%20AUC%20using%20ROC,deteriorating%20severe%20COVID%2D19%20infection.>
  16. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Sep 7];92(11):2409–11. Available from: </pmc/articles/PMC7301027/>
  17. WHO. WHO EMRO | About COVID-19 | COVID-19 | Health topics [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 16]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/corona-virus/about-covid-19.html>
  18. CDC. Basics of COVID-19 | CDC [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html>
  19. CDC. Human Coronavirus Types | CDC [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
  20. WHO. Key Messages and Actions for COVID-19 Prevention and Control in Schools [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 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>
  21. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 13]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
  22. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 16]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200805-covid-19-sitrep-198.pdf?sfvrsn=f99d1754\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200805-covid-19-sitrep-198.pdf?sfvrsn=f99d1754_2)

23. CDC. Therapeutic Options for COVID-19 Patients | CDC [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
24. FDA. Know Your Treatment Options for COVID-19 | FDA [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/know-your-treatment-options-covid-19>
25. Adityo Susilo, C. Martin Rumende, Ceva W Pitoyo, Widayat Djoko Santoso, Mira Yulianti, Herikurniawan, Robert Sinto, Gurmeet Singh, Leonard Nainggolan, Erni J Nelwan LK, Chen, Alvina Widhani, Edwin Wijaya, Bramantya Wicaksana, Maradewi Maksum, Firda Annisa, Chyntia OM Jasirwan EY. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. J Penyakit Dalam Indonesia [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 16]. Available from: <http://jurnalpenyakitdalam.ui.ac.id/index.php/jpdi/article/view/415/28>
26. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 16];579(January). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
27. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, Ciccozzi M. The first two cases of 2019 - nCoV in Italy : Where they come from ? [Internet] 2020 [cited 2021 Jul 9];(January):518–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166327/>
28. Kementerian Kesehatan RI. Kesiapan Kemenkes Dalam Menghadapi Outbreak Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 16]. p. 26. Available from: [https://www.papdi.or.id/pdfs/817/dr\\_Siti\\_Nadia -  
Kemenkes RI.pdf](https://www.papdi.or.id/pdfs/817/dr_Siti_Nadia_-_Kemenkes_RI.pdf)
29. Kementerian Kesehatan RI. Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. Kementerian Kesehatan RI. 2021 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>
30. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan. Situasi Terkini Perkembangan Corona Virus Disease (COVID-19) Provinsi Sumatera Selatan Tanggal 12 Juli 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 9]. Available from:

- <https://drive.google.com/file/d/1386EeahYoeCx431TOvG7iYayBpblIvJy/view>
31. Kementerian Kesehatan RI. Sebaran | Covid19.go.id [Internet]. Kementerian Kesehatan RI. 2021 [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://covid19.go.id>
  32. Xiantian X, Ping C, Jingfang W, Jiannan F, Hui Z, Xuan L, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci CHINA Life Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 8];63(3):457–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089049/>
  33. 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* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 8];382(8):727–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092803/>
  34. Wuhan WQ, Yongxi Z, Siyang C, Xiaomao J. Hubei Science and Technology Press A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 8]; Available from: [https://fpmpam.org/files/Handbook\\_2019nCoV.pdf](https://fpmpam.org/files/Handbook_2019nCoV.pdf)
  35. Carcaterra M, Caruso C. Alveolar epithelial cell type II as main target of SARS-CoV-2 virus and COVID-19 development via NF-Kb pathway deregulation: A physio-pathological theory. *Med Hypotheses* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 8];146:110412. Available from: [/pmc/articles/PMC7681037/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7681037/)
  36. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells 2 3 Martsinovsky Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector Borne Diseases, Sechenov Corresponding authors [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
  37. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med* 2020 181 [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 Jul 20];18(1):1–9. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02520-8>

38. Ahmet Riza Sahin, Aysegul Erdogan, Pelin Mutlu Agaoglu, Yeliz DineriAhmet Yusuf Cakirci, Mahmut Egemen Senel, Ramazan Azim Okyay AMT. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20]; Available from: [www.ejmo.org](http://www.ejmo.org)
39. Brosnahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, Munger JS, Kaufman DA. COVID-19 and Respiratory System Disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 8];40:2586–97. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.120.314515>
40. Lingeswaran M, Goyal T, Ghosh R, Suri S, Mitra P, Misra S, et al. Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jul 20];35(3):260. Available from: [/pmc/articles/PMC7275846/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327584/)
41. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, Macary PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];20(June):363–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
42. 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 (London, England)* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Jul 20];395(10223):497. Available from: [/pmc/articles/PMC7159299/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39510223/)
43. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];109(February):102433. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
44. 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 Jun 1 [cited 2021 Jul 26];16(3):223–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090771/>
45. WHO. Coronavirus [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 26]. Available from:

- [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3)
46. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 3];17(8). Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/8/2690>
  47. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Aug 3];37:100738. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520300901>
  48. Burhan E, Dwi Susanto A, Isbaniah F, Aman Nasution S, Ginanjar E, Wicaksono Pitoyo C, et al. PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 3 [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 3]; Available from: <https://www.papdi.or.id/pdfs/983/Buku%20Pedoman%20Tatalaksana%20COVID-19%205OP%20Edisi%203%202020.pdf>
  49. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 3];1–10. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
  50. 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* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Aug 3];8(5):475. Available from: </pmc/articles/PMC7102538/>
  51. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Jurnal Respirologi Indonesia* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 3];40. Available from: <https://jurnalrespirologi.org/index.php/jri/article/view/101>
  52. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Aug 3];16(5):e0250602. Available from:

- <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250602>
53. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Panduan Praktik Klinik Pneumonia COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 3]; Available from: <https://klikpdpi.com/bukupdpi/wp-content/uploads/2020/04/B-PPK-Pneumonia-COVID-19-Berat-3.pdf>
  54. Syam AF, Zulfa FR, Karuniawati A. Manifestasi Klinis dan Diagnosis Covid-19. Vol. 8, eJournal Kedokteran Indonesia [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 25]. Available from: <http://www.ijil.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/view/12230/pdf>
  55. NIH. Hospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
  56. John Hall MH. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 14th Edition. Elsevier; 2020. 1152 p.
  57. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Interpretasi Data Klinik [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI [Internet]; 2011 [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://farmalkes.kemkes.go.id/2014/12/pedoman-interpretasi-data-klinik/>
  58. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Pel M-C Van, Kock M De. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2021 Aug 13];10(1):1–4. Available from: </pmc/articles/PMC5217256/>
  59. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 7];0:301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295898/>
  60. Lee J, Park S-S, Kim TY, Lee D-G, Kim D-W. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 7];13(3):1–15. Available from: </pmc/articles/PMC7865511/>



61. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Sep 7];225:31. Available from: [/pmc/articles/PMC7305732/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3305732/)
62. Suhartono, Wijaya I, Dalimoenthe NZ. The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and monocytes-to-lymphocytes ratio (MLR) with disease severity in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Bali Med J* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Aug 8];10(2):653–8. Available from: <https://balimedicaljournal.org/index.php/bmj/article/viewFile/2434/1782>
63. Sherwood L, Ward C. *Human Physiology : From Cells to Systems*. Fourth Can. Toronto: Nelson; 2019.
64. Naushad H. Leukocyte Count (WBC): Reference Range, Interpretation, Collection and Panels [Internet]. Medscape. 2015 [cited 2021 Aug 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2054452-overview>
65. Abul Abbas, Andrew Lichtman SP. *Cellular and Molecular Immunology* 8th Edition. Saunders; 2014. 544 p.
66. Josh F. PulmCrit: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>
67. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *medRxiv* [Internet]. 2020 Feb 12 [cited 2021 Aug 15];2020.02.10.20021584. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1>
68. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls* [Internet]. 2021 May 10 [cited 2021 Aug 20];65(5):237–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
69. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Nov 19 [cited 2021 Aug 20];279(47):48487–90. Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925819322288/fulltext>
70. Luan Y, Yao Y. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive

- Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Jun 7 [cited 2021 Aug 21];9(JUN):1302. Available from: [/pmc/articles/PMC6008573/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811111/)
71. Mousavi-Nasab SD, Mardani R, Azadani HN, Zali F, Vasmehjani AA, Sabeti S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic markers in mild versus severe COVID-19 patients. *Gastroenterol Hepatol From Bed to Bench* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Oct 1];13(4):361. Available from: [/pmc/articles/PMC7682970/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/)
  72. Merriam Webster. Dictionary by Merriam-Webster [Internet]. [cited 2021 Sep 16]. Available from: <https://www.merriam-webster.com/>
  73. Hashem MK, Khedr EM, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Hassany SM, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *Egypt J Bronchol* 2021 151 [Internet]. 2021 May 21 [cited 2022 Jan 9];15(1):1–9. Available from: <https://ejb.springeropen.com/articles/10.1186/s43168-021-00075-w>
  74. Eke RN, Taşkın S, Acar AB, Özen M, Bozyel ÖA. An Easy Parameter That Can Predict Intensive Care Unit Admission in Patients with COVID-19 in the Early Stage: Neutrophil to Lymphocyte Ratio. *Int J Med Sci Clin Invent* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2022 Jan 15];8(01):5185–91. Available from: <https://valleyinternational.net/index.php/ijmsci/article/view/2935>
  75. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. *Nat Aging* 2021 19 [Internet]. 2021 Sep 14 [cited 2022 Jan 13];1(9):769–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43587-021-00114-7>
  76. Lefebvre JS, Haynes L. Aging of the CD4 T Cell Compartment. *Open Longev Sci* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 15];6:83. Available from: [/pmc/articles/PMC4020238/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111111/)
  77. Wasityastuti W, Dhamarjati A, Siswanto. Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Respirologi Indonesia* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 15];40(3):182–91.

- Available from: <https://jurnalrespirologi.org/index.php/jri/article/download/115/137>
78. Liu Y-P, Li G-M, He J, Liu Y, Li M, Zhang R, et al. Combined use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CRP to predict 7-day disease severity in 84 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Jan 9];8(10):635–635. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/43237/html>
  79. Usia H, Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID- J, Sumatera Barat Nia Ayuni Putri di, Eka Putra A, Mariko R. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera Barat. *Maj Kedokt Andalas* [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2022 Jan 9];44(2):104–11. Available from: <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id/index.php/art/article/view/818>
  80. Prasetya IB, Cucunawangsih, Lorens JO, Sungono V, El-Khobar KE, Wijaya RS. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia [Internet]. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 9];11:100803. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8186126/>
  81. Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 9];148. Available from: </pmc/articles/PMC7270484/>
  82. Roeroe PAL, Sedli BP, Umboh O. Faktor Risiko Terjadinya Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. *e-CliniC* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 11];9(1):154–60. Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/view/32301/30650>
  83. Beranda | Covid19.go.id [Internet]. [cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://covid19.go.id/>
  84. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2022 Jan 11];12:3153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382792/>