

Kadar *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP) Berhubungan Dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19

Rahmatul Al Khoiriyah^{1*}, Asri Ludin Tambunan²

^{1*}Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jl Gedung Arca No. 53, Medan, Sumatera Utara, 20217, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jl Gedung Arca No. 53, Medan, Sumatera Utara, 20217, Indonesia

Email korespondensi: rahmatultanjung@gmail.com
tambunanaci@gmail.com

Abstrak: *Coronavirus* (CoV) dengan genus yang sama juga dikaitkan dengan wabah penyakit yang terjadi pada tahun 2002 dan 2012 di Asia Timur dan Timur Tengah yang dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). sub-kelompok pasien dengan COVID-19 yang parah dapat memiliki dis-regulasi respons imun yang memungkinkan berkembangnya hiper inflamasi virus. *Biomarker* yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai nilai prediktif potensial untuk prognosis pasien COVID-19 yaitu NLR dan CRP. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. Desain penelitian ini observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Dengan pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dimana pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian untuk menganalisis hubungan NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. Terdapat hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan COVID-19

Kata kunci: *neutrophil lymphocyte ratio, c-reactive protein, COVID-19*

PENDAHULUAN

Pada akhir 2019 muncul, untuk pertama kalinya dunia diperkenalkan dengan virus baru yang ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada tanggal 12 Desember 2019 yaitu novel coronavirus (2019-nCoV).¹ Komite Internasional Taksonomi Virus kemudian mengubah istilah 2019-CoV menjadi SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) dan penyakitnya yang disebut dengan COVID-

19.¹ SARS-CoV-2 merupakan jenis virus yang berasal dari famili *corona viridae* dan genus *betacoronavirus*.¹ *Coronavirus* (CoV) dengan genus yang sama juga dikaitkan dengan wabah penyakit yang terjadi pada tahun 2002 dan 2012 di Asia Timur dan Timur Tengah yang dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS).¹

Pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) secara resmi menetapkan wabah global COVID-19 sebagai pandemik. Menurut data COVID-19 dari Pusat Sains dan Teknik Sistem di Universitas Johns Hopkins, per tanggal 16 September 2021, lebih dari 2 ratus juta kasus COVID-19 yang telah dilaporkan di 216 negara dan wilayah dari enam benua, dan lebih dari 4.663.851 pasien meninggal.² Ketika sumber daya perawatan kesehatan kewalahan terjadi kematian yang tinggi. Amerika Serikat adalah negara dengan jumlah kasus terbanyak.³

Pada tanggal 7 September 2021 kasus konfirmasi positif COVID-19 di dunia dilaporkan sebanyak 221.134.742 kasus.⁴ Sebesar 4-5% tingkat kematian akibat penyakit ini banyak terjadi pada kelompok usia di atas 65 tahun. Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia.⁵ Kementerian Kesehatan Indonesia per tanggal 7 September 2021, melaporkan terdapat 4,1 juta positif dengan kematian mencapai 137.156.⁶

Provinsi Sumatera Utara per tanggal 17 September 2021 melaporkan kasus positif COVID-19 ialah sebanyak 3.905 kasus, di kota medan 1.442 kasus. Kabupaten Deli Serdang sebanyak 680 kasus.⁷ Rumah Sakit Umum Deli Serdang merupakan Rumah Sakit Umum milik Pemerintah Kabupaten Deli Serdang, merupakan pusat rujukan pelayanan dengan status kelas B Pendidikan berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. RSUD merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien COVID-19 yang memiliki ruang khusus perawatan COVID-19

sebanyak 59 *bed*. Berdasarkan studi pendahuluan bahwa pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan periode Maret 2020 hingga Juli 2021 sebanyak 1.827 terkonfirmasi COVID-19 dengan rincian 152 pasien meninggal dan 1.675 pasien dikatakan sembuh.⁶

Penyakit komorbid yang paling umum pada pasien COVID-19 adalah hipertensi dan diabetes yang dikaitkan dapat menyebabkan risiko kematian yang lebih tinggi.⁸ Hipertensi dan diabetes sebagai penyakit penyerta dapat disebabkan oleh induksi badai sitokin.⁸ Pasien dengan infeksi COVID-19 yang dikonfirmasi melaporkan memiliki penyakit pernapasan dengan demam, batuk, dan sesak nafas.⁸ Masa inkubasi berkisar antara 2 hari hingga 2 minggu setelah paparan.¹ Sub kelompok pasien dengan COVID-19 yang parah dapat memiliki disregulasi respon imun yang memungkinkan berkembangnya hiperinflamasi virus. Semua pasien dengan COVID-19 harus di skrining untuk hiper inflamasi menggunakan parameter laboratorium untuk menurunkan angka mortalitas.⁹ Oleh karena itu, *biomarker* yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19 yaitu NLR dan CRP.¹⁰

Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6, interleukin-8, dan faktor nekrosis tumor, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel.¹¹ Selain itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, di mana inflamasi yang sistemis secara signifikan menekan imunitas seluler. Oleh karena itu,

inflamasi yang dipicu oleh virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit.¹⁰ Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memicu progresivitas COVID-19.¹⁰ Penelitian yang dilakukan M.Fuad, dkk menunjukkan bahwa pasien dengan gejala sedang hingga berat memiliki rata-rata yang lebih tinggi dari persentase neutrofil dibandingkan dengan pasien dengan gejala ringan COVID-19.¹¹

CRP merupakan protein reaktan fase akut yang terutama diinduksi oleh aksi IL-6 pada gen yang bertanggung jawab untuk transkripsi CRP selama fase akut dari proses inflamasi/infeksi.¹² Tingkat protein C-reaktif dapat mencerminkan tingkat berat penyakit dan digunakan sebagai indikator utama untuk pemantauan penyakit.¹³

Penilaian NLR dapat meningkatkan evaluasi untuk pasien COVID-19.¹³ Oleh karena itu, penggunaan NLR dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien COVID-19.¹³ Selain itu, peningkatan kadar CRP memiliki hubungan yang bermakna dengan klinis pasien COVID-19 yang artinya semakin tinggi kadar CRP maka klinis pasien COVID-19 tergolong berat.¹³ Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19.

METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain *cross sectional* dimana pengambilan data hanya diambil satu kali pengambilan. Dengan pengambilan sampel menggunakan

consecutive sampling di mana pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian untuk menganalisis hubungan NLR dan CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang di rawat inap dengan diagnosis COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan. Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis COVID-19 di RSUD Drs. H. Amri Tambunan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode Januari 2021 – Agustus 2021.

Dilakukan analisis univariat dan bivariat pada hasil yang didapat, analisis univariat untuk mengetahui karakteristik demografi dan klinis pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan.

Analisis bivariat menggunakan analisis statistik SPSS dengan uji *Chi Square* untuk mengetahui hubungan kadar NLR dan CRP dengan derajat COVID-19 sedang dan berat.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di RSUD Drs. H. Amri Tambunan pada bulan Oktober 2021- November 2021 . Sekitar 625 pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Sampel penelitian ini diperoleh dari data rekam medis dari bulan Januari 2021 hingga Agustus 2021 yaitu sebanyak 384 pasien. Data rekam medis pasien yang dikumpulkan merupakan data yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor 666KEPK/FKUMSU/2021.

Tabel 1. Data karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	N	%
Usia		
18-60	338	88
>60	46	12
Jenis Kelamin		
Laki-laki	163	42.4
Perempuan	221	57.6
Tingkat Keparahan		
Sedang	327	85.2
Berat	57	14.8
Keluhan Utama		
Batuk	173	45.1
Demam	88	22.9
Sesak napas	83	21.6
Lemas	22	5.7
Mialgia	18	4.7
Komorbid		
Diabetes Melitus	26	6.8
Hipertensi	30	7.8
Penyakit Ginjal Kronis	1	3

Berdasarkan tabel 1 didapatkan hasil bahwa mayoritas subjek pada penelitian ini berusia 18-60 tahun sebanyak 338 orang (88%).³⁶ Berdasarkan jenis kelamin pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan paling banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebanyak 221 orang (57,6%). Pada tingkat keparahan paling banyak yaitu, kategori sedang sebanyak 327 orang (85,2%). Pasien COVID-19 yang datang berobat di RSUD Drs. H. Amri Tambunan umumnya datang dengan keluhan utama berupa batuk, yaitu sebanyak 17 orang (45,1%). Pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD Drs. H. Amri Tambunan rata-rata tidak memiliki komorbid yaitu sebanyak 327 orang (85,2%), sedangkan komorbid terbanyak yang diderita pasien COVID-19 adalah hipertensi yaitu sebanyak 30 orang (7,8%).

Tabel 2. Kadar NLR berdasarkan tingkat keparahan pasien COVID-19

NLR	Tingkat Keparahan						Total	
	Sedang			Berat			N	%
	Min-Maks	N	%	Min-Maks	N	%		
Normal	0.29-3.09	241	94.1	0.63-0.72	15	5.9	256	100
Tidak Normal	3.4-13.9	86	67.2	3.31-49.78	42	32.8	128	100

Berdasarkan tabel 2, pasien dengan kadar NLR normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 241 pasien (94.1%)

dan pasien dengan kadar NLR tidak normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 86 pasien (67.2%).

Tabel 3. Kadar CRP Berdasarkan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

CRP	Tingkat Keparahan						Total	
	Sedang			Berat			N	%
	Min-Maks	N	%	Min-Maks	N	%		
Normal	5-9.8	198	93.8	5-7.4	13	6.2	211	100

Tidak Normal	13-159	129	74.6	19.6-169	44	25.4	173	100
--------------	--------	-----	------	----------	----	------	-----	-----

Berdasarkan tabel 3, pasien dengan kadar CRP normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang yaitu 198 pasien (93.8%)

dan pasien dengan kadar CRP tidak normal paling banyak pada tingkat keparahan sedang 129 pasien (74.6%).

Tabel 4. Hubungan antara NLR dan tingkat keparahan

NLR	Tingkat Keparahannya				Total		P-value	*RP (95% CI)
	Sedang		Berat		N	%		
	N	%	N	%				
Normal	241	94.1	15	5.9	256	100	0.001	7.874 (4.142-14.864)
Tidak Normal	86	67.2	42	32.8	128	100		

*Ratio Prevalence

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *P-value* 0.001, pasien dengan kadar NLR tidak normal

perkiraan risikonya 7.874 kali mengalami tingkat keparahan berat dibanding dengan pasien yang memiliki kadar NLR normal, dengan 95% CI (4.142-14.864).

Tabel 5. Hubungan antara CRP dan tingkat keparahan

CRP	Tingkat Keparahannya				Total		P-value	*RP (95% CI)
	Sedang		Berat		N	%		
	N	%	N	%				
Normal	198	93.8	13	6.2	211	100	0.001	5.195 (2.692-10.024)
Tidak Normal	129	74.6	44	25.4	173	100		

*Ratio Prevalence

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara Kadar CRP dengan Tingkat Keparahannya Pasien Covid-19 dengan *P-value* 0.001, pasien dengan kadar CRP tidak normal perkiraan risikonya 5.195 kali mengalami tingkat keparahan berat dibanding dengan pasien yang memiliki kadar CRP normal, dengan 95% CI (2.692-10.024).

DISKUSI

Dari hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Drs.H. Amri Tambunan berdasarkan usia, dari 384 pasien COVID-19 mayoritas usia pasien yaitu 18-60 tahun. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Atmaja *et al* usia di atas 60 tahun sebanyak 161 orang (73%) sedangkan pasien usia 18-60 tahun sebanyak 62 orang (27%).^{14,15,36}

Rata-rata usia pada penelitian ini 18-60 mungkin yang lebih banyak datang berobat ke rumah sakit ini. Perbedaan tersebut mungkin disebabkan oleh usia produktif, kemungkinan penularan COVID-19 akan lebih besar karena mobilitas dan aktivitas tinggi di luar rumah.^{16,17,18,37} CSIS juga mengungkapkan hal yang sama bahwa penyebaran infeksi berasal dari kelompok usia yang lebih muda.^{19,20,21,22} Pada penelitian di Italia awalnya, beberapa kasus tercatat terjadi pada usia lebih tua, tetapi seiring penyebaran COVID-19 orang yang lebih muda terinfeksi dalam jumlah yang besar.^{23,24,38} Usia lanjut juga berisiko terinfeksi seiring dengan menurunnya imunitas alami yang dimana usia lanjut telah banyak mengonsumsi obat dalam waktu bersamaan dalam upaya terapi komorbid yang mengakibatkan penurunan fungsi organ.^{25,26,27} Pada usia lanjut juga kemungkinan mengalami ekspresi ACE2 yang berlebihan sebagai tanda dari penurunan imunitas, penurunan fungsi organ, dan kehadiran komorbid.^{28,29,30}

Dari hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin, dari 384 pasien terbanyak pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 221 orang (57.6%) dan diikuti dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 163 orang (42.4%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Lestari *et al* pasien terbanyak perempuan yaitu, 22 perempuan (66.7%) dan 11 laki-laki (33.3%).^{31,32,33,34,40} Berdasarkan studi meta-analisis yang menghubungkan jenis kelamin dan risiko infeksi COVID-19 pria diketahui memiliki risiko infeksi 28% lebih tinggi daripada wanita.^{35,36} Dibandingkan dengan hubungan antara jenis kelamin dan kematian, pria memiliki risiko kematian

1,86% lebih tinggi daripada wanita.^{37,38} Laki-laki diketahui memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi, hal ini terkait hormon seksual yang menyebabkan laki-laki lebih berisiko untuk terinfeksi SARS-CoV-2.³⁷ Ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, perempuan merupakan heterozigot sedangkan laki-laki homozigot, sehingga berpotensi meningkatkan ekspresor ACE2. Infeksi SARS-CoV-2 dan beberapa gejala klinis lainnya mampu dinetralkan karena perempuan membawa alel X heterozigot yang disebut *diamorfisme* seksual.³⁹ Dari hasil penelitian berdasarkan proporsi tingkat keparahan didapatkan tingkat keparahan terbanyak adalah tingkat keparahan sedang sebanyak 327 orang (85.2%).⁴⁰ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Berhandus *et al* tingkat keparahan berat berjumlah 22 orang (55%) lebih banyak dibandingkan tingkat keparahan sedang yaitu 18 orang (45%).²⁹ Mengenai saturasi oksigen darah pada pasien COVID-19, rata-rata saturasi oksigen darah semua pasien dalam penelitian ini adalah >93%, terlepas dari tingkat keparahan gejala.³⁸ Hal ini terjadi karena lebih banyak pasien dengan gejala sedang yang berpartisipasi dalam penelitian, yaitu 85.2% dari total sampel. Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang merinci perbedaan saturasi oksigen perifer berdasarkan tingkat klinis COVID-19, dan dengan demikian hanya dapat digeneralisasikan sementara, pada pasien dengan gejala berat biasanya menunjukkan tingkat saturasi oksigen <93%, yang mengarah ke prognosis yang lebih buruk.⁴¹ Pada studi yang dilakukan di Jakarta juga menunjukkan lebih banyak penderita gejala

sedang berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dibandingkan pasien dengan gejala ringan atau tanpa gejala.⁴²

Dari hasil penelitian berdasarkan keluhan utama pasien Covid-19 didapatkan keluhan utama batuk sebanyak 173 orang (45.1%) dan diikuti dengan demam sebanyak 88 orang (22.9%). Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Y.Wu et al menunjukkan gejala yang paling umum adalah demam (83%-98%), batuk (76%-82%) dan sesak napas (31%-55%).⁴³ Gejala yang biasanya dimulai dengan sindrom nonspesifik, termasuk demam, batuk kering dan kelelahan. Virus 2019-nCoV dapat masuk ke tubuh melalui saluran pernapasan atau permukaan mukos seperti konjungtiva. Virus memiliki tropisme preferensial untuk sel epitel saluran pernapasan seperti SARS.⁴³ Gejala pada sistem pernapasan sering ditemukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 karena virus dapat berlekatan dengan sel inang yang mengekspresikan reseptor *Angiotensin-converting Enzyme 2* (ACE2) dengan jumlah yang sangat berlimpah pada organ saluran pernapasan.⁴⁴ Dari hasil penelitian berdasarkan proporsi komorbid didapatkan penyakit komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 adalah hipertensi sebanyak 30 orang (7.8%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Sanyaolu *et al*, komorbid paling tinggi adalah hipertensi (15.8%) dan paling rendah gangguan ginjal (0.8%).⁸ Hal ini disebabkan oleh peningkatan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) pada pasien hipertensi dengan COVID-19 yang dapat menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi COVID-19, terutama pasien dengan penggunaan penghambat reseptor angiotensin II (ARB) dan

pengobatan angiotensin dengan penghambat enzim pengubah asetilkolin (ACEI).⁹ Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel endotel, sehingga disfungsi sel endotel sering terjadi pada pasien hipertensi yang di mana terdapat peningkatan ekspresi reseptor ACE-2. Sehingga disfungsi endotel vaskular pada pasien COVID-19 dengan hipertensi meningkatkan keparahan infeksi dan hingga risiko kematian.⁴⁵

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *P-value* 0.001, sejalan dengan penelitian Rotty *et al* terdapat hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *P-value* 0.002, yang dimana NLR yang tidak normal juga dikaitkan dengan derajat keparahan berat pada penyakit COVID-19 yang memiliki risiko kematian dikarenakan peningkatan kadar neutrofil akibat respon inflamasi dan karena limfositopenia akibat mengekspresikan reseptor ACE-2 yang menjadikannya salah satu target infeksi, peningkatan sitokin inflamasi yang dapat memicu pengurangan limfosit.⁴⁷ Limfositopenia pada pasien COVID-19 dapat menginduksi apoptosis dan *pyroptosis* limfosit, penekanan sumsum tulang karena pelepasan sitokin pro inflamasi, penekanan timus, kematian sel limfosit yang diinduksi oleh aktivasi, redistribusi jaringan limfosit dan beberapa jalur lainnya.⁴⁷ Peningkatan NLR memicu progresivitas COVID-19 yang di mana respons imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, di mana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, di mana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan

CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan NLR.⁴⁶

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *P-value* 0.001, sejalan dengan penelitian Barhandus *et al* terdapat hubungan antara CRP dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan *P-value* 0.0001.²⁹ Pada penelitian K. Atmaja *et al* juga terdapat hubungan CRP dengan tingkat keparahan COVID-19 dengan *P-value* 0.001.³⁶ CRP adalah protein fase akut non-spesifik yang diinduksi IL-6 di hati dan *biomarker* sensitif peradangan, infeksi dan kerusakan jaringan. Tingkat ekspresi CRP biasanya rendah tetapi meningkat dengan cepat dan signifikan selama respons inflamasi akut.⁴⁸ Hati menghasilkan sejumlah besar CRP yang diproduksi tubuh sebagai respons terhadap inflamasi. Protein ini sangat sensitif sebagai *biomarker* untuk peradangan, kerusakan jaringan dan infeksi. Tingkat CRP sangat berkorelasi dengan tingkat peradangan. Karena potensinya dalam mendeteksi kerusakan jaringan, CRP dinilai dapat melihat tingkat keparahan COVID-19.⁴⁹

KESIMPULAN

Terdapat hubungan kadar NLR dan CRP dengan tingkat keparahan COVID-19 di RSUD Drs.H. Amri Tambunan

DAFTAR PUSTAKA

1. Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCov) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med*.

2020;201(4):P7-P8.

doi:10.1164/rccm.2014P7

2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Accessed September 16, 2021. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Heal*. 2020;25(3):278-280. doi:10.1111/tmi.13383
4. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021. <https://covid19.who.int/>
5. Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan HA. Penyakit Virus Corona 2019. *RESPIROLOGI Indones*. 2020;40(2):119-129.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Virus COVID-19 di Indonesia. Published 2021. <https://www.kemkes.go.id/>
7. Diskominfo Provsu. Update Data COVID-19 di Provinsi Sumatera Utara Tanggal 07 September 2021. Accessed September 8, 2021. <https://covid19.sumutprov.go.id/article/title/perkembangan-kasus-covid19-tanggal-07-September-2021-di-provinsi-sumatera-utara>
8. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1069-1076. doi:10.1007/s42399-020-00363-4

9. 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):1733-1734. doi:10.1002/jmv.25819
10. 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.* 2020;84(April):106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504
11. Fuad M, Oehadian A, Prihatni D, Marthoenis M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *Althea Med J.* 2021;8(1):1-6. doi:10.15850/amj.v8n1.2255
12. Sara, Nehring. Amandeep, Bansal. Bhupendra P. *C Reactive Protein.*; 2021.
13. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):561-563. doi:10.4269/ajtmh.20-0473
14. Lestari N, Ichsan B. Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Keparahan Dan Kematian Pasien COVID-19. *Biomedika.* 2020;13(1):83-94. doi:10.23917/biomedika.v13i1.13544
15. Iskandar HRN. *Pengendalian Covid-19 Buku 2.*; 2021.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19. 2021. Accessed September 20, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/index.html>
17. Isbaniah FDK. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19).* Kemetrian Kesehatan RI; 2020.
18. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication , pathogenesis , and therapeutic strategies. :1-7. doi:10.3949/ccjm.87a.20047
19. Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2124-2125. doi:10.1093/eurheartj/ehaa396
20. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020.*; 2020. <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
21. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2020;67(6):355-356. doi:10.1016/j.endinu.2020.04.001
22. Shibata S, Arima H, Asayama K, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of

- Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(10):1028-1046. doi:10.1038/s41440-020-0515-0
23. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience.* 2016;10:1-12. doi:10.3332/ecancer.2016.702
 24. Anggraini NWP, Sulistyowati S. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio decreases risk of coronavirus disease in pregnant women. *Universa Med.* 2020;39(2):88. doi:10.18051/univmed.2020.v39.88-96
 25. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106017
 26. Rosyanti L, Hadi I. Respon Imunitas dan Badai Sitokin Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Literatur Review. *J Kesehatan Madani Med.* 2020;11(02):176-201.
 27. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18(1). doi:10.1186/s12967-020-02374-0
 28. Sudiarta IPG, Wiargitha IK, Mahadewa TGB. Perbedaan nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) terhadap pemeriksaan kultur darah dalam mendiagnosis sepsis pada pasien peritonitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(1):165. doi:10.15562/ism.v11i1.571
 29. Berhandus C, Ongkowijaya JA, Pandelaki K. Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019. *e-Clinic.* 2021;9(2):370. doi:10.35790/ecl.v9i2.33043
 30. Jesús A. Mosquera-Sulbaran Adriana Pedreañez, Yenddy Carrero and DC. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Wiley Public Heal Emerg Collect.* Published online 2021. doi:https://dx.doi.org/10.1002%2Frmv.2221
 31. Kalma K. Studi Kadar C-Reactive Protein (Crp) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *J Media Anal Kesehatan.* 2018;1(1). doi:10.32382/mak.v1i1.222
 32. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2021;27(2):184. doi:10.24293/ijcpml.v27i2.1738
 33. Article O. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. 2021;12(2):449-452. doi:10.15562/ism.v12i2.985

34. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;0(0):389-399. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
35. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2409-2411. doi:10.1002/jmv.26097
36. Atmaja KS, Wicaksana AAGOS, Putra IWAS, Putra WWS. Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis.* 2021;12(2):680. doi:10.15562/ism.v12i2.971
37. Elviani R, Anwar C, Januar Sitorus R. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *JAMBI Med J "Jurnal Kedokt dan Kesehatan."* 2021;9(1):204-209. doi:10.22437/jmj.v9i1.11263
38. Kalantari H, Tabrizi AHH, Foroohi F. Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. *Gene Reports.* 2020;21(January). doi:10.1016/j.genrep.2020.10091
39. Putri, Putra, Mariko. Artikel penelitian kadar. *Hub Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat.* 2021;44(2):104-111.
40. Lestari NA, Retnoningrum D. Correlation between Platelet to Lymphocyte Ratio with C-Reactive Protein in COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2021;28(1):17-21. doi:10.24293/ijcpml.v28i1.1750
41. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis.* 2021;12(2):708. doi:10.15562/ism.v12i2.1143
42. Ibrahim F, Natasha A, Saharman YR, Sudarmono P. Preliminary report of COVID-19 testing: experience of the clinical microbiology laboratory Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia. *New Microbes New Infect.* 2020;37(April):100733. doi:10.1016/j.nmni.2020.100733
43. Wu Y, Chen C, Chan Y. The outbreak of COVID-19: An overview. Published online 2019:217-220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000270>Wu
44. Agustiyah L, Ronoatmodjo S. Karakteristik Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di Rsud Al-Mulk Kota Sukabumi Periode September 2020 - Juni 2021. 2021;0231(September 2020):158-169.
45. Rahayu LA, Admiyanti JC, Khalda YI, Adha FR, Agistany NFF. Hipertensi, Diabetes Melitus Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur Tindakan

- Pustaka Hypertension , Diabetes Mellitus , and Obesity As the Main Comorbidity Factors of Mortality in Covid-1. *J Ilm Mhs Kedokt Indones.* 2021;9:90-97.
46. 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.* 2020;84(February):106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504
47. Rotty L, Kurube J, Harijanto PN, et al. The Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with C-reactive Protein and D-dimer Level among Indonesian COVID-19 Cases. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10:335-338. doi:10.3889/oamjms.2022.8545
48. Liu F, Li L, Xu M Da, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127(April):104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
49. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(11 November):1-10. doi:10.1371/journal.pone