

**HUBUNGAN NILAI NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO (NLR)
DAN C-REACTIVE PROTEIN (CRP) TERHADAP DERAJAT
KEPARAHAN PASIEN *CORONAVIRUS DISEASE 2019* (COVID-19)**

RELATION OF NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO (NLR)
AND C-REACTIVE PROTEIN (CRP) VALUE WITH SEVERITY DEGREE
OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PATIENTS

RINA ANGRIANY



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN NILAI NEUTROFIL LIMFOSIT RASIO (NLR)
DAN C-REACTIVE PROTEIN (CRP) TERHADAP DERAJAT
KEPARAHAN PASIEN *CORONAVIRUS DISEASE 2019* (COVID-19)**

RELATION OF NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO (NLR)
AND C-REACTIVE PROTEIN (CRP) VALUE WITH SEVERITY DEGREE
OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PATIENTS

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis

**Program Studi
Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**

Disusun dan diajukan oleh

RINA ANRIANY

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN C- REACTIVE PROTEIN
TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN PASIEN CORONAVIRUS DISEASE-19**

Disusun dan diajukan oleh

RINA ANGRIANY

C118216101

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Pada 4 November 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping I

Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2 001

dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR
NIP. 19770715 2006604 1 012

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 1995 03 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : RINA ANGRIANY
NIM : C118216101
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul "Hubungan Nilai Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP) Terhadap Derajat Keparahan Pasien *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19)" benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 November 2021

Yang menyatakan



RINA ANGRIANY

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D., FAPSR** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr Erwin Arief Sp.P(K), Sp.PD, K-P, Dr. dr. Harun Iskandar Sp.P (K), Sp.PD (KP) dan Dr. dr. Jamaluddin Ma'dolangan, Sp.P (K)** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.
4. Orang tua, suami, anak dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman PPDS Pulmonologi FKUH yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.

Makassar, 1 November 2021

Rina Angriany

ABSTRAK

RINA ANGRIANY. *Hubungan Nilai Neutrofil Limfosit Rasio (NLR) dan C-Reactive Protein (CRP) Terhadap Derajat Keparahan Pasien Coronavirus disease 2019 (COVID-19).* (dibimbing oleh **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** dan **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D., FAPSR**)

PENDAHULUAN. Manifestasi klinis penyakit COVID-19 sangat bervariasi, mulai dari tidak bergejala hingga kasus berat, bahkan kematian. Hiperinflamasi dan disregulasi sistem imun tubuh menjadi patomekanisme dasar badai sitokin yang terjadi pada COVID-19. Diperlukan penanda spesifik dan cukup efektif untuk menilai derajat keparahan COVID-19. NLR dan CRP merupakan biomarker yang meningkat terutama pada kasus berat.

METODE. Penelitian ini merupakan penelitian cross-sectional. Penelitian ini bertujuan menilai hubungan kadar NLR dan CRP terhadap derajat keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan data sekunder rekam medik pasien COVID-19 kasus terkonfirmasi dengan kriteria usia lebih dari 18 tahun yang dirawat inap di RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar, mulai tanggal 1 juni 2020 hingga 31 maret 2021.

HASIL. Analisa statistik pada 218 subjek penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna pada peningkatan kadar NLR dan CRP pada kasus berat dibandingkan dengan kasus tidak berat dengan nilai median NLR kasus berat 12,47 (3,5-86,8) sedangkan median kasus tidak berat pada nilai 2,1 (0,07-33,8). Median kadar CRP kasus berat 96,15 (4,9-436,6) sedangkan kasus tidak berat 3,35 (0,02-263,1). Luas AUC pada pemeriksaan NLR terhadap derajat COVID-19 sebesar 91,8% dan pemeriksaan kadar CRP terhadap derajat COVID-19 sebesar 87,3%. Penentuan *cut off* point pada nilai NLR 3,6 ditemukan sensitifitas 97% dan spesifisitas 75% sedangkan *cut off* pada nilai CRP 35,9 mg/dl dengan sensitifitas 91,2 % dan spesifisitas 78%.

KESIMPULAN. Kadar NLR dan CRP meningkat terutama pada kasus berat. NLR dan CRP dapat dijadikan penanda derajat keparahan pasien COVID-19. Kadar NLR lebih sensitif dibandingkan dengan kadar CRP, namun kadar CRP lebih spesifik dibandingkan dengan kadar NLR.

KATA KUNCI: Neutrofil limfosit rasio, C-reaktif protein, COVID-19

ABSTRACT

RINA ANGRIANY. *Relation of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and C-Reactive Protein (CRP) value with severity Degree of Pasien Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Patients* (supervised by **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** and **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D., FAPSR**)

BACKGROUND. The clinical manifestations of COVID-19 disease vary widely, from asymptomatic to severe cases, even death. Hyperinflammation and dysregulation of the immune system are the basic pathomechanisms of cytokine storm that occurs in COVID-19. Specific and effective markers are needed to assess the severity of COVID-19. NLR and CRP are biomarkers that are elevated especially in severe cases.

METHOD. This is a cross-sectional study. The purpose of this research is to assess the relationship between NLR and CRP levels with the severity of COVID-19 patients. This study uses secondary data from medical records of confirmed cases of COVID-19 patients with inclusion criteria patient over 18 years of age who are hospitalized in Wahidin Sudirohusodo Makassar, from June 1, 2020 until March 31, 2021.

RESULTS. Statistical analysis to 218 subjects showed that there was a significant difference in elevated NLR and CRP levels in severe cases compared to non-severe cases with median NLR value of 12.47 (3.5-86.8) while the median value of non-severe cases was 2.1 (0.07-33.8). The median CRP level in severe cases was 96.15 (4.9-436.6) while non-severe cases were 3.35 (0.02-263.1). The AUC area on the NLR examination for the degree of COVID-19 was 91.8% and the examination of the CRP level for the degree of COVID-19 was 87.3%. Determination of the cut-off point at the NLR value of 3.6 found a sensitivity of 97% and a specificity of 75%, while the cut off at a CRP value of 35.9 mg/dl with a sensitivity of 91.2% and a specificity of 78%.

CONCLUSION. NLR and CRP levels increased, especially in severe cases. NLR and CRP can be used as markers of the severity of COVID-19 patients. NLR levels are more sensitive than CRP levels, but CRP levels are more specific than NLR levels.

KEYWORDS: Neutrophil lymphocyte ratio, C-reactive protein, COVID-19

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	1
ABSTRAK	2
DAFTAR ISI	4
DAFTAR GAMBAR	6
DAFTAR TABEL.....	6
DAFTAR GRAFIK.....	6
BAB 1	7
PENDAHULUAN	7
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	7
1.2. Rumusan Masalah.....	9
1.3. Tujuan	10
1.4. Manfaat penelitian	10
BAB II.....	12
TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1. Coronavirus Disease 19	12
2.2. Neutrofil Limfosit Rasio pada COVID-19	28
2.3. C-REACTIVE PROTEIN PADA COVID-19.....	37
2.4. Kerangka Teori.....	41
2.5. Kerangka Konsep.....	42
2.6. Hipotesis Penelitian.....	42
BAB III.....	43
METODE PENELITIAN	43
3.1. Jenis Penelitian	43
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	43
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	43
3.4. Definisi Operasional	44
3.5. Alur penelitian.....	46
3.6. Analisis data	47
3.7. Etika Penelitian.....	47
BAB IV.....	48
HASIL PENELITIAN	48
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	48
4.2. Hubungan NLR dan CRP dengan derajat COVID-19.....	53
4.3. Hubungan nilai NLR dan CRP pada derajat COVID-19 dengan komorbid.....	56
BAB V.....	58
PEMBAHASAN	58
5.1. Karakteristik subjek penelitian	58

5.2. Analisis perbedaan rerata dan hubungan kadar NLR dan CRP terhadap derajat COVID 19	63
5.3. Analisis hubungan kadar NLR dan CRP terhadap derajat COVID 19 dengan ada tidaknya komorbid	65
5.4. Keterbatasan penelitian	68
BAB VI	69
PENUTUP	69
6.1. Ringkasan	69
6.2. Kesimpulan	70
6.3. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	77
1. Karakteristik subjek penelitian	77
2. Nilai rerata kadar NLR dan CRP berdasarkan karakteristik demografi	86
3. Perbedaan rerata dan hubungan kadar NLR dan CRP terhadap derajat COVID 19	97
4. Hubungan kadar NLR dan CRP terhadap derajat keparahan pasien covid-19	99

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Struktur SARS- CoV-2	14
Gambar 2	Proses terikatnya virus pada ACE2 sebagai reseptor sel target pada host.	15
Gambar 3	Imunopatologi COVID-19	16
Gambar 4	Gambaran <i>Ground Glass Opacity</i>	25
Gambar 5	Crazy paving	25
Gambar 6	Dilatasi vaskular pada GGO	26
Gambar 7	Traksi bronkiectasis	26
Gambar 8	Hipotesis interaksi neutrofil dengan hiperinflamasi pada COVID-19	31
Gambar 9	Proses pembentukan CRP	39
Gambar 10	Alur Penelitian	46
Gambar 11	Hiperinflamasi pada COVID-19	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik Demografi Subjek Penelitian	48
Tabel 2	Perbedaan rerata kadar NLR dan CRP	51
Tabel 3	Perbedaan rerata nilai NLR dan CRP terhadap derajat COVID-19	53
Tabel 4	Hubungan nilai NLR dengan derajat COVID-19	54
Tabel 5	Hubungan nilai NLR dengan derajat COVID-19	54
Tabel 6	Hubungan NLR pada derajat COVID-19 dengan ada tidaknya komorbid	56
Tabel 7	Hubungan CRP pada derajat COVID-19 dengan ada tidaknya komorbid	57

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1	Kurva ROC (receiving operating characteristic) CRP dan NLR terhadap Derajat COVID-19	55
----------	--	----

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Pneumonia virus yang tidak diketahui penyebabnya dilaporkan oleh Tiongkok pada akhir tahun 2019. Jumlah kasus pertama pada desember 2019 hanya 27 pasien dan terus bertambah hingga maret 2021 mencapai puluhan juta kasus. Data awal menyebutkan 66% kasus berkaitan dengan pasien yang memiliki riwayat kontak dengan pasar *seafood* di kota Wuhan, provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat yang berasal dari pasien menunjukkan pasien terinfeksi coronavirus, jenis *betacoronavirus* tipe baru, kemudian disebut *2019 novel Coronavirus (2019-nCov)*. *World Health Organization (WHO)* memberi nama virus baru tersebut *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* dengan penyakitnya disebut *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Pada awalnya transmisi virus ini belum dapat ditentukan apakah dapat melalui manusia ke manusia. Jumlah kasus yang semakin lama semakin bertambah, dan terjangkitnya 15 orang tenaga medis yang merawat pasien, akhirnya dikonfirmasi bahwa transmisi pneumonia ini dapat menular dari manusia ke manusia. Hingga saat ini, coronavirus masih menyebar dengan cepat dan penelitian masih terus berlanjut.^{1,2}

COVID-19 lebih menular jika dibandingkan dengan virus influenza musiman, memiliki masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan 14 hari adalah masa yang terpanjang, dihubungkan dengan angka perawatan rumah sakit yang tinggi. Manifestasi klinis bervariasi, mulai dari kasus tanpa gejala, gangguan pernapasan akut seperti batuk, sesak napas, demam hingga kasus gagal napas

akut, syok, disfungsi multi-organ bahkan kematian.^{4,5} Pasien dengan usia tua, obesitas, laki-laki, dan memiliki komorbid kronik seperti penyakit jantung, diabetes, penyakit paru kronik hingga kanker tampaknya memiliki prognosis yang buruk.³ Angka kematian terkait kasus COVID-19 semakin meningkat. COVID-19 merupakan suatu ancaman terhadap populasi, pemeriksaan dan pilihan terapi perlu dievaluasi.^{6,7,8}

Hiperinflamasi dan limfopenia merupakan tanda penting terjadinya disregulasi sistem imun pada pasien COVID-19. Pasien akan menunjukkan tanda seperti leukositosis, trombositopenia, neutrofilia, limfopenia, aktivasi dan disfungsi limfosit, abnormalitas granulosit dan monosit, kadar sitokin yang tinggi serta meningkatnya total antibodi dan immunoglobulin.⁵ Limfopenia dan peningkatan *neutrophil lymphosit ratio* (NLR) adalah temuan hematologik abnormal paling konsisten yang ditemukan pada COVID 19. Studi oleh Chan et al. pada tahun 2020, melakukan ulasan terhadap 20 penelitian yang dilakukan selama pandemi COVID-19, dengan total 3.508 pasien, Sembilan belas studi melaporkan nilai NLR tinggi pasien dengan kasus berat dibandingkan pada kasus ringan.⁸ penelitian oleh Liu J et al, menunjukkan bahwa dibandingkan dengan faktor variabel lain seperti CURB 95, multilobus infiltrat, hipolimfositosis, riwayat merokok, usia, dan komorbid, nilai NLR memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi untuk dijadikan faktor prediksi keparahan pneumonia.⁹

Terjadi peningkatan *C-reactive protein* (CRP) terutama pada pasien penyakit kritis. Kondisi ini menggambarkan terjadinya proses inflamasi berat akibat badai sitokin yang terjadi pada pasien COVID 19. Penelitian multi senter di Swedia menunjukkan bahwa CRP dapat digunakan sebagai penanda awal yang cukup sederhana untuk prognosis pasien sepsis yang dirawat di ICU.

Pasien yang masuk ICU dengan nilai CRP > 100mg/L dikaitkan dengan peningkatan perawatan ICU dan kematian dalam 30 hari.⁹

Lambatnya penegakan diagnosis dan tatalaksana terjadi akibat keterbatasan pemeriksaan yang tersedia di fasilitas-fasilitas kesehatan terutama di daerah, dibutuhkan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasil, karena sampel yang ada harus dirujuk ke tingkat provinsi akibat tidak tersedianya pemeriksaan PCR di daerah. Penilaian dan pemantauan kondisi pasien terhadap indikator kunci merupakan dasar penting untuk memandu strategi pengobatan, dan penilaian awal terhadap tingkat keparahan kondisi pasien akan sangat bermanfaat untuk hasil akhir dan prognosis pasien COVID-19.

Berdasarkan hal ini, diperlukan suatu parameter alternatif yang sensitif dan spesifik untuk menilai derajat keparahan yang terjadi pada pasien COVID-19 terutama pada kondisi keterbatasan pemeriksaan. Untuk itu kami menganalisis hubungan nilai NLR dan CRP terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 sehingga diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk memandu tatalaksana pasien COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas maka kami dapat membuat rumusan masalah dalam bentuk pertanyaan sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara peningkatan NLR dan CRP terhadap derajat keparahan pasien COVID-19.

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan umum

Mengidentifikasi hubungan kadar NLR dan CRP terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat inap.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar NLR terhadap derajat keparahan pasien COVID-19.
2. Mengetahui kadar CRP terhadap derajat keparahan pasien COVID-19.
3. menganalisis hubungan kadar NLR terhadap derajat keparahan pasien COVID-19.
4. Menganalisis hubungan kadar CRP terhadap derajat keparahan pasien COVID-19.
5. Mengetahui sensitifitas dan spesifisitas kadar NLR dan CRP dalam menilai derajat keparahan pasien COVID-19.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

1. Sarana untuk melatih cara berfikir ilmiah dan melakukan penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sarana untuk menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama masa Pendidikan.

1.4.2. Bagi Institusi

1. Hasil penelitian ini dapat menggambarkan hubungan antara nilai kadar NLR dan CRP terhadap tingkat keparahan klinis pasien dengan COVID-19.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Secara tidak langsung dengan hasil yang diharapkan, kedepannya klinisi dapat memprediksi tingkat keparahan pasien COVID-19 berdasarkan hasil NLR dan atau CRP yang relatif murah dan dapat tersedia di fasilitas kesehatan perifer.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Coronavirus Disease 19

2.1.1 Definisi

Pneumonia Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah peradangan pada parenkim paru yang disebabkan oleh *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dengan sindrom gejala klinis yang muncul beragam, mulai dari tidak ada gejala hingga syok septik, gagal napas, dan disfungsi multiorgan.¹ Secara genetik virus SARS CoV-2 mirip dengan SARS CoV, namun dengan karakteristik yang berbeda, misalnya struktur permukaan virus serta kinetika *viral load*. Pada saluran napas, puncak *viral load* dapat dilihat saat onset gejala atau pada minggu pertama (awal) penyakit, selanjutnya menunjukkan penurunan *viral load*, yang berarti penularan tertinggi hanya pada waktu sebelum atau pada lima hari pertama onset gejala muncul.² Virus SARS CoV-2 menyebar melalui droplet respirasi saat kontak erat tatap muka paling tidak selama 15 menit. Infeksi dapat disebarkan oleh pasien *carier* yang bergejala maupun yang tidak bergejala. Waktu rata-rata onset gejala dari awal paparan adalah 5 hari, dan 97.5% pasien akan menunjukkan gejala dalam waktu kurang dari 11,5 hari pertama. Gejala yang paling umum adalah demam, batuk kering dan sesak napas. Akan ditemukan kelainan pada radiologi dan laboratorium.³

2.1.2. Epidemiologi

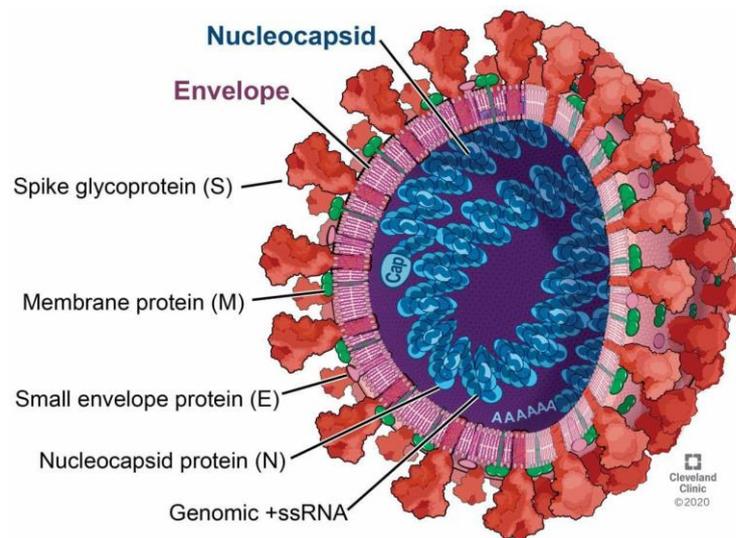
Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menetapkan penyakit coronavirus 19 (COVID 19) sebagai pandemik pada 11 maret 2019. Data WHO menunjukkan jumlah kasus COVID-19 hingga 1 oktober 2021 telah mencapai 200 juta kasus konfirm dengan angka kematian telah melampaui 4 juta kasus. Indonesia sendiri telah mencapai angka 4 juta kasus dengan angka kematian 140 ribu kasus.⁴ Sekitar 5% dari seluruh pasien dengan COVID-19 mengalami gejala berat yang memerlukan perawatan ICU, lebih dari 75% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 memerlukan terapi oksigen.³ Dari data bukti yang telah banyak diteliti, kelompok usia tua, pasien dengan sistem imun yang rendah, riwayat penyakit metabolik, kardiovaskular atau penyakit paru sebelumnya meningkatkan risiko hasil yang tidak diinginkan.⁵

2.1.3. Etiologi

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae* yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan dan manusia. Terdapat empat genus yaitu *alpha coronavirus*, *beta coronavirus*, *delta coronavirus* dan *gamma coronavirus*. *Coronavirus* memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter 50-200 nm. Semua virus ordo *Nidovirales* memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA yang sangat panjang.¹

SARS-CoV-2 merupakan β -*coronavirus* beramplop, dengan *sequencing* genetik yang mirip dengan SARS-CoV-1 (80%) dan coronavirus pada kalelawar RaTG13 (96.2%).³ Terdapat empat struktur utama coronavirus yaitu protein *N*

(*nukleokapsid*), *glikoprotein M (membrane)*, *glikoprotein spike S (spike)*, dan protein E (selubung). Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau *spike protein* adalah salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host.²

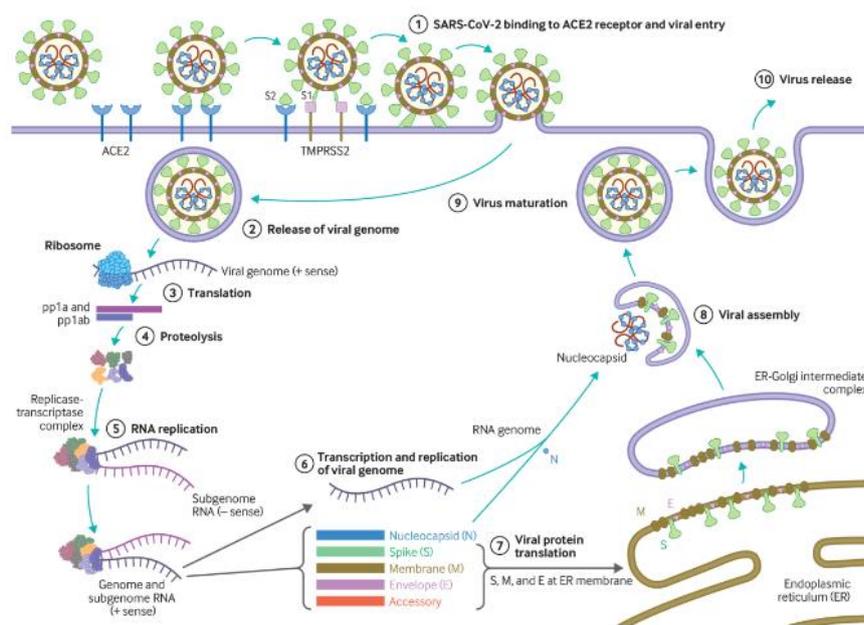


Gambar 1. Struktur SARS- CoV-2. ⁶

2.1.4. Patogenesis

Pada awal infeksi, SARS-CoV-2 menargetkan sel, seperti sel epitel hidung dan bronkial serta sel pneumosit, melalui struktur protein Spike (S) virus yang berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Virus SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE2 sebagai reseptor sel target inang bersinergi dengan *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) yang merupakan protein yang ada dipermukaan sel inang, ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan dalam sel epitel jalan napas dan sel endotel vascular inang, terutama sel epitel alveolar tipe II.³ Ikatan ini menyebabkan fusi membran dan

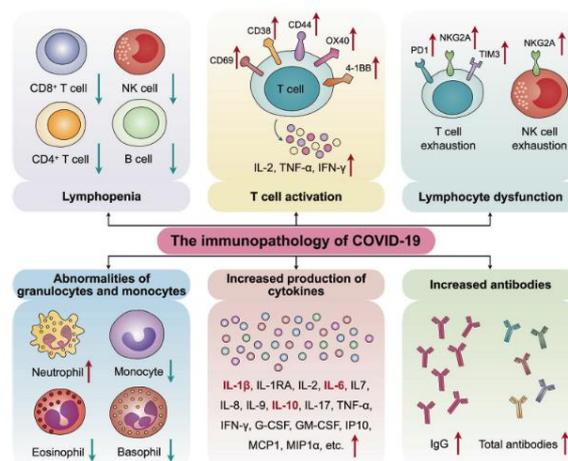
lepasnya genom virus ke dalam sitoplasma inang. Selanjutnya akan terjadi proses translasi genom virus dalam ribosom, proses proteolysis, replikasi-transkripsi kompleks pada RNA, transkripsi dan replikasi genom virus dimana genom RNA baru akan dibungkus oleh nukleokapsid baru bersamaan dengan terjadinya translasi protein virus pada retikulum endoplasmik, kemudian terbentuk virus matur dan virus siap dilepaskan dari sel inang.²



Gambar 2. Proses terikatnya virus pada ACE2 sebagai reseptor sel target pada host.²

Sitokin memiliki peran penting pada imunopatologi selama infeksi virus. Interaksi host-virus terjadi melalui identifikasi host terhadap *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) virus. Identifikasi host oleh *patterns recognition receptors* (PRRs) dimanifestasikan kedalam sel imun innate (misalnya neutrofil, sel dendritic, dan makrofag), dan pengenalan PAMPs dan *danger-associated molecular patterns* (DAMPs) oleh PRRs menandai pertahanan lini pertama melawan patogen, yang melibatkan *toll-like receptors*

(TLRs).⁷ sinyal kaskade *Nuclear factor- κ B* (NF- κ B) kemudian aktif oleh terstimulasinya TLRs yang akhirnya memproduksi marker inflamasi monosit (interleukin (IL)-1, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α), dan IL-6) untuk mengontrol infeksi melalui jalur antivirus langsung dan perekrutan leukosit lainnya. Tingginya konsentrasi sitokin memperburuk stress oksidatif, yang disertai dengan berkurangnya konsentrasi *interferon-alpha* dan *interferon-beta* (IFN- α , IFN- β) yang kemudian mempengaruhi derajat keparahan COVID-19.⁸



Gambar 3. Immunopatologi COVID-19.⁹

Aktivitas dan pelepasan kemotraktan dikontrol oleh beberapa mediator inflamasi, dan beberapa penelitian menunjukkan meningkatnya tanda proinflamasi yang dikaitkan dengan kerusakan paru yang cukup luas dan inflamasi pulmonal pada kasus MERS-CoV dan ARDS. Pada COVID-19 kasus berat menunjukkan tanda badai sitokin dengan adanya peningkatan kadar kemokin ligan 2 (CCL2), IFN γ , G-CSF, *chemokine C-C motif ligand 3* (CCL3), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, dan TNF- α pada plasma.^{13,14} Penelitian oleh Huang dkk. menemukan kadar IL-2, IL-7, IL-10, interferon-inducible protein 10, granulocyte colony-stimulating factor, CCL2, CCL3 dan TNF α yang tinggi

pada plasma pasien yang dirawat di ICU dibandingkan dengan pasien yang non-ICU.¹⁰

2.1.5. Gejala klinis

Virus SARS-CoV-2 menyebar melalui droplet respirasi saat kontak erat tatap muka paling tidak selama 15 menit. Infeksi dapat disebarkan oleh pasien karier yang bergejala, maupun yang tidak bergejala. Rerata onset gejala dalam waktu kurang dari 11,5 hari pertama dengan manifestasi klinis bervariasi, mulai dari kasus tanpa gejala, gangguan pernapasan akut seperti batuk, sesak napas, demam hingga kasus gagal napas akut, syok, disfungsi multi-organ bahkan kematian. Bukti radiologis pada foto toraks/ CT-Scan toraks tanpa kontras berupa *ground glass 17nifoca* (GGO) disertai konsolidasi bilateral yang kompatibel dengan pneumonia atipikal.^{11,12,13.}

Demam merupakan gejala yang paling sering ditemukan pada beberapa penelitian. Demam berkaitan dengan respon sinyal pyrogen endogen dalam hal ini sitokin proinflamasi terutama IL-1, IL-6 dan TNF. Pelepasan sitokine ke sistem sirkulasi, mereka berikatan dengan reseptor spesifik di epitel vascular, atau berinteraksi dengan mikrogliia 17nifo sehingga mengaktifkan jalur arakhidonat, kemudian menyebabkan produksi dan pelepasan prostaglandin E₂ (PGE₂), yang selanjutnya bekerja di hipotalamus dan menyebabkan demam.^{14,15} Batuk berkaitan dengan pengeluaran 17nifoc dan partikel yang ada di saluran napas akibat iritasi oleh proses inflamasi yang pada beberapa kasus dapat menjadi berat dan merusak mukosa jalan napas. Kelainan histologis ditemukan di paru menunjukkan kerusakan alveolar difus, terbentuk membran hialin, deskuamasi sel pneumosit, serta deposit fibrin terutama pada kasus

berat. Sesak napas terjadi terutama pada kasus yang lebih berat, biasanya didapatkan redup pada pemeriksaan perkusi dada, gambaran *ground-glass opacities* dan konsolidasi pada pemeriksaan radiologi.^{3,4,14}

2.1.6. Klasifikasi penyakit

WHO membagi derajat keparahan pasien COVID-19 menjadi tiga kelompok, yaitu:¹⁶

1. *non-severe* dengan tanda tidak ditemukannya tanda dan gejala berat atau penyakit kritis.
2. *Severe* dengan tanda pneumonia; saturasi oksigen <90% tanpa modalitas oksigen; adanya tanda distress pernapasan berat.
3. *Critical* yaitu pasien dengan tanda ARDS, sepsis, *septic shock* sehingga memerlukan support untuk bertahan.

Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 yang dikeluarkan oleh lima organisasi profesi di Indonesia, derajat keparahan dibagi atas lima kelompok yaitu:¹⁷

1. Tanpa gejala

Merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak didapatkan gejala

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumoni virus atau tanpa hipoksia.

Gejala seperti demam, batuk, napas pendek, kelelahan, nyeri badan, anoreksia, mual atau muntah, gangguan pengecapan ataupun penghidu.

Pada pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang selera makan, delirium dan tidak ada demam.

3. Sedang

Pasien remaja atau dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak dan napas cepat) namun tidak ada tanda pneumonia berat, termasuk saturasi masih > 93% pada udara ruangan.

4. Berat

Pasien remaja atau dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu tanda dari:

- Frekuensi napas >30 x/l;
- Distress pernapasan berat
- Saturasi oksigen < 93% pada udara ruangan

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

2.1.7. Diagnosis

Diagnosis kasus COVID-19 ditegakkan berdasarkan definisi operasional yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Lima Organisasi Profesi dalam buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi ke-3, dijelaskan definisi operasional kasus COVID-19 yaitu kasus suspek, kasus probable, kasus konfirmasi dan kasus kontak erat.¹⁷

1. Kasus Suspek

Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

- a. Seseorang yang memenuhi salah satu kriteria klinis DAN salah satu kriteria epidemiologis:

(1) Kriteria Klinis:

- a) Demam akut ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) dan batuk; atau
- b) Terdapat 3 atau lebih gejala/tanda akut berikut: demam, batuk, kelelahan (*fatigue*), sakit kepala, *myalgia*, nyeri tenggorokan, *coryza*/ pilek/ hidung tersumbat*, sesak nafas, anoreksia/mual/muntah*, diare, penurunan kesadaran dan,

(2) Kriteria Epidemiologis:

- a) Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki 20nifoca tinggal atau bekerja di tempat berisiko tinggi penularan**; ATAU
 - b) Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki 20nifoca tinggal atau bepergian di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi ***; ATAU
 - c) Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala bekerja di fasilitas pelayanan, baik melakukan pelayanan medis, dan non-medis, serta petugas yang melaksanakan kegiatan investigasi, pemantauan kasus dan kontak; ATAU
- b. Seseorang dengan ISPA Berat****;
 - c. Seorang tanpa gejala (asimtomatik) yang tidak memenuhi kriteria epidemiologis dengan hasil rapid tes antigen SARS-CoV-2 positif****.

2. Kasus Probable

Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut

- a. Seseorang yang memiliki kriteria klinis dan memiliki 20nifoca kontak erat dengan kasus probable; atau terkonfirmasi; atau berkaitan dengan cluster COVID-19*****

- b. Kasus suspek dengan gambaran radiologis sugestif kearah COVID-19*****
- c. Seseorang dengan gejala akut anosmia (hilangnya kemampuan indera penciuman) atau ageusia (hilangnya kemampuan indera perasa) dengan tidak ada penyebab lain yang dapat diidentifikasi
- d. Orang dewasa yang meninggal dengan distress pernapasan dan memiliki Riwayat kontak erat dengan kasus probable atau terkonfirmasi, atau berkaitan dengan cluster COVID-19*****

3. Kasus Konfirmasi

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 dengan kriteria sebagai berikut:

- a. Seseorang dengan hasil RT-PCR positif
- b. Seseorang dengan hasil rapid antigen SARS-CoV2 positif dan memenuhi kriteria kasus probable atau kasus suspek (kriteria A dan B)
- c. Seseorang tanpa gejala (asimtomatik) dengan hasil rapid antigen SARS-CoV2 positif dan memiliki Riwayat kontak erat dengan kasus probable atau terkonfirmasi

Kasus konfirmasi dibagi menjadi dua:

- a. Kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik)
- b. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik)

4. Kontak Erat

Seseorang yang memiliki 21nifoca kontak dengan kasus probable atau terkonfirmasi COVID-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:

- a. Kontak tatap muka/ berdekatan dengan kasus probable atau kasus konfirmasi dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
- b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus probable atau terkonfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain)
- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus probable atau terkonfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.
- d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat.

Catatan:

* Gejala/tanda yang dipisahkan dengan garis miring (/) dihitung sebagai satu gejala/tanda.

** Risiko tinggi penularan:

Kriteria yang dapat dipertimbangkan:

- a. Ada indikasi penularan/tidak jelas ada atau tidaknya penularan pada tempat tersebut.
- b. berada dalam suatu tempat pada waktu tertentu dalam kondisi berdekatan secara jarak (contohnya lapas, rutan, tempat pengungsian, dan lain-lain). Pertimbangan ini dilakukan berdasarkan penilaian risiko oleh dinas setempat.

*** Negara/wilayah transmisi adalah negara/wilayah yang melaporkan adanya kasus konfirmasi yang sumber penularannya berasal dari wilayah yang melaporkan kasus tersebut. Negara transmisi merupakan negara yang

termasuk dalam klasifikasi kasus dan transmisi komunitas, dapat dilihat melalui situs <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Wilayah transmisi di Indonesia dapat dilihat melalui situs <https://infeksiemerging.kemkes.go.id>.

**** ISPA Berat yaitu Demam akut ($\geq 38\text{ C}$)/23nifoca demam, dan batuk, dan tidak lebih dari 10 hari sejak onset, dan membutuhkan perawatan rumah sakit.

**** Perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR. Rekomendasi WHO terkait pemeriksaan rapid antigen SARS-CoV-2: (1) Memiliki sensitivitas $> 80\%$ dan spesifisitas $> 97\%$ jika dibandingkan dengan RT-PCR; (2) Hanya digunakan dalam kondisi RT-PCR tidak tersedia atau membutuhkan hasil diagnosis yang cepat.

2.1.8. Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan fisis akan didapatkan kelainan tergantung dari ringan atau beratnya manifestasi klinis yang terjadi pada pasien

- a. Kesadaran: pasien dapat 23nifoc dengan kesadaran penuh (composmentis) ataupun penurunan kesadaran
- b. Tanda vital: frekuensi nadi, pernapasan biasanya meningkat, pada kasus berat saturasi oksigen bisa menurun yang merupakan tanda terjadinya hipoksemia
- c. Dapat disertai retraksi otot pernapasan

- d. Pemeriksaan fisis paru didapatkan inspeksi dapat tidak simetris pada statis dan dinamis, fremitus raba ngeras, redup pada daerah konsolidasi, suara napas bronkovesikular atau bronkial dan ronki kasar.^{1,17}

2.1.9. Pemeriksaan Penunjang

1. Laboratorium

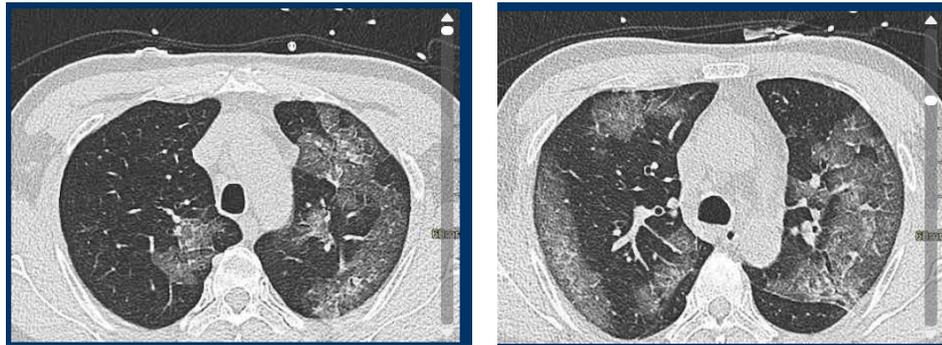
Ulasan sistematis pada 19 penelitian dengan 2874 pasien dengan COVID-19 yang dilakukan di China (rerata usia 52 tahun), dimana 80% pasien tersebut dirawat di rumah sakit, ditemukan beberapa kelainan laboratorium yang khas, termasuk peningkatan serum C-reactive protein (meningkat pada >60% pasien) lactate dehydrogenase (50-60%), alanine aminotransferase (25%) dan aspartate aminotransferase (33%). Setidaknya 75% pasien dengan albumin rendah. Kelainan yang paling sering didapatkan adalah limfopenia (absolute lymphocyte count $<1.0 \times 10^9/L$), ditemukan pada 83% pasien. Dalam kaitannya dengan koagulopati, perpanjangan waktu protrombin ditemukan pada >5% pasien, trombositopenia ringan (30%) dan peningkatan D-dimer terjadi pada 43-60% pasien. Kelainan laboratorium yang parah dikaitkan dengan yang buruk.³

2. Radiologi

Untuk mendiagnosis COVID-19, dilakukan pemeriksaan RT-PCR asam nukleat virus sebagai standar. Namun beberapa penelitian terbaru membahas pentingnya pemeriksaan chest computed tomography (CT) pada kasus COVID-19 dengan hasil RT-PCR yang negatif palsu, bahkan selain sebagai alat diagnostik, ct scan juga dapat digunakan untuk memantau progresifitas penyakit dan evaluasi efikasi terapi.^{3,18}

a. *Ground glass Opacity (GGO)*

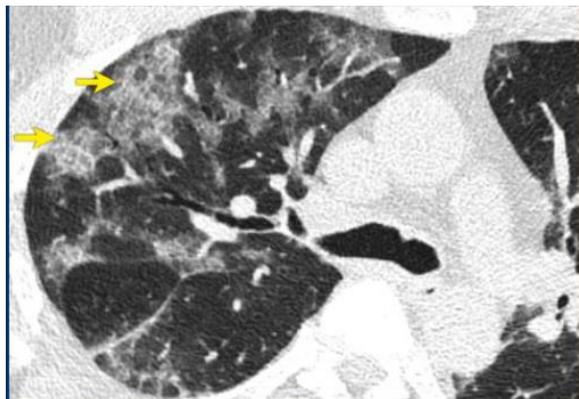
Gambaran “*ground glass opacity*” didefinisikan sebagai area berkabut dengan sedikit peningkatan kepadatan di paru-paru tanpa mengaburkan margin bronkial dan vascular, yang kemungkinan disebabkan oleh terakumulasinya cairan pada alveoli, biasanya, bilateral dan ferifer. Pada fase awal dapat muncul sebagai lesi, yang paling sering berada pada lobus inferior paru kanan.



Gambar 4. Gambaran *Ground Glass Opacity*.¹⁸

b. Gambaran “*crazy paving*”

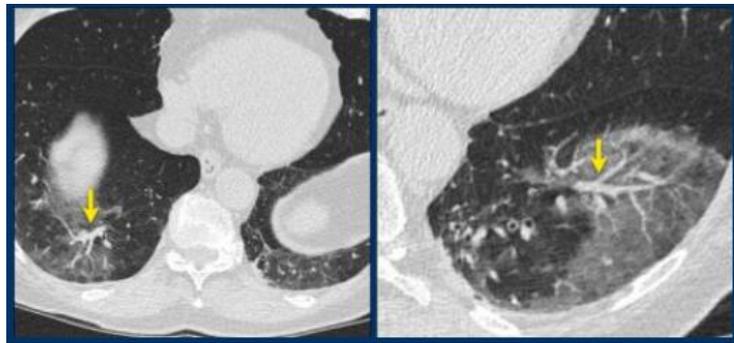
Gambaran ground glass yang disertai dengan garis interlobular dan intralobular yang menebal. Pola ini dapat terlihat pada fase awal infeksi



Gambar 5. Crazy paving (panah kuning)¹⁸

c. Dilatasi Vaskular

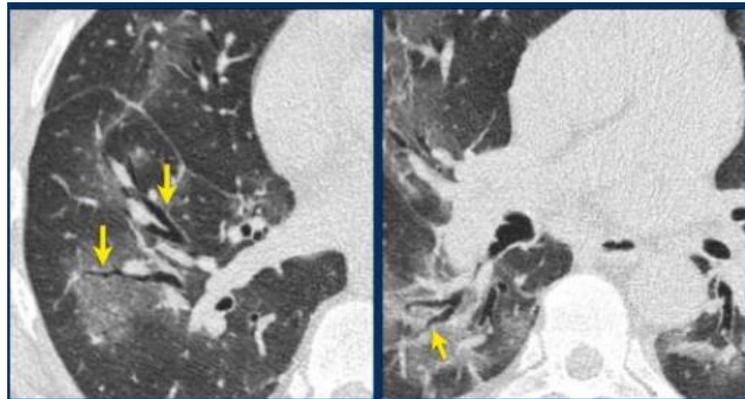
Ditemukan khas pada daerah ground glass adalah pelebaran pembuluh darah



Gambar 6. Dilatasi vaskular pada GGO (panah kuning)¹⁸

d. *Traction Bronchiectasis*

Traksi bronkiektasis juga biasa ditemukan pada daerah ground glass



Gambar 7. Traksi bronkiektasis (panah kuning).¹⁸

3. Pemeriksaan spesimen saluran napas atas dan bawah

Deteksi RNA SARS-CoV-2 berbasis reaksi transkripsi rantai polimerase dari sampel saluran napas (misalnya nasofaring) merupakan standar

diagnostik. Meskipun demikian, sensitivitas uji ini bervariasi relatif sesuai dengan waktu pengambilan sampel terhadap waktu paparan. Satu penelitian menunjukkan sensitivitas 33% pada pengambilan sampel 4 hari setelah paparan, 62% pada hari onset gejala, dan 80% sensitif pada 3 hari setelah onset gejala muncul. Beberapa faktor dapat mempengaruhi hasil negatif palsu, termasuk adekuatnya teknik pengambilan spesimen, waktu paparan, dan sumber spesimen. Spesimen yang berasal dari saluran napas bawah lebih sensitif dibandingkan spesimen yang berasal dari saluran napas atas. Dari 1070 spesimen yang dikumpulkan dari 205 pasien COVID-19 di China, spesimen yang berasal dari cairan hasil *bronchoalveolar lavage* (BAL) berkisar 93%, merupakan angka positif tertinggi, jika dibandingkan dengan sumber spesimen lainnya, yaitu sputum (72%), apusan hidung (63%), apusan faring (32%). Virus SARS-CoV-2 juga terdeteksi di feses, tapi tidak ditemukan di urin.³

Tes serologis juga dapat digunakan untuk diagnosis dan mengukur keberhasilan vaksin baru. Namun keberadaan antibodi tidak selalu memberikan kekebalan, karena tidak semua antibodi yang diproduksi sebagai respon terhadap infeksi dapat menetralkan antigen. Antibodi IgM dapat terdeteksi dalam 5 hari setelah terinfeksi, kadar IgM lebih tinggi didapatkan pada minggu kedua hingga ketiga infeksi, sedangkan respon IgG paling cepat akan tampak setelah 14 hari onset gejala.³

4. Bronkoskopi

Bronkoskopi pada pasien COVID-19 merupakan Tindakan kontraindikasi relatif. Dapat dilakukan pada kasus kegawat-daruratan pada pasien COVID-

19 atau suspek COVID-19 yang memerlukan tindakan bronkoskopi terapeutik, misalnya *mucuous plug* pada pasien COVID-19 atau pasien suspek COVID-19 yang terintubasi, intubasi sulit yang memerlukan panduan bronkoskopi maupun indikasi urgent lainnya sesuai pertimbangan dokter penanggung jawab pasien (DPJP) atau tim terapi. Peran bronkoskopi pada pasien suspek COVID-19 adalah ketika tindakan non-invasif untuk memastikan diagnosis COVID-19 memberikan hasil yang meragukan (inkonklusif), atau merupakan tindakan diagnostik alternatif untuk memastikan tatalaksana klinis.¹

2.2. Neutrofil Limfosit Rasio pada COVID-19

2.2.1. Neutrofil pada COVID-19

Neutrofil adalah sel myeloid dengan waktu paruh yang pendek, morfologi nuklear yang spesifik, Neutrofil merupakan fagosit polimorfonuklear yang berupa granul berisikan bahan toksik yang membunuh kuman atau mencegah hidup bakteri dan jamur dengan mengaktifkan *respiratory burst* dan menghasilkan agen oksidasi kuat termasuk hidrogen peroksida, oksigen radikal bebas dan hipoklorit. Neutrofil sangat efektif untuk mengeliminasi patogen ekstraselular maupun intraselular karena memiliki sifat *microbicidal* yang cukup tinggi dibandingkan dengan makrofag.^{19,20}

Neutrofil merupakan jenis fagosit terbanyak, biasanya 50-60% dari seluruh leukosit dalam sirkulasi. Sumsum tulang normal dapat memproduksi lebih dari 100 milyar neutrofil/ hari dan lebih dari 10 kali lipat lebih banyak saat terjadi inflamasi akut dan sebagian besar leukosit yang bersirkulasi adalah neutrofil. Merupakan sel yang pertama dikerahkan ke tempat bakteri masuk dan

berkembang, dan akan berada dalam sirkulasi selama 7-10 jam sebelum akhirnya bermigrasi ke jaringan, di jaringan, sel neutrofil akan hidup selama beberapa hari. Butir-butir azurofilik primer (lisosom) mengandung asam hidrolase, mieloperoksidase dan neutromidase (lisozyme), sedang butir-butir sekunder atau spesifik mengandung laktoferin dan lisozim. Neutrofil mempunyai reseptor untuk IgG (Fcγ-R) dan komplemen.²¹

Neutrofil menghancurkan mikroba melalui jalur oksigen independen (lisozim, laktoferin, ROI, enzim proteolitik, katepsin G dan protein kationik) dan oksigen dependen. Neutrofil melepaskan sejumlah besar *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan melepaskan virus dari sel, kemudian melalui *antibody dependent cell mediated cell* (ADCC) neutrofil dapat langsung membunuh virus, mengekspos antigen virus dan menstimulasi imunitas spesifik dan humoral. Faktor proinflamasi virus seperti IL6, IL8, TNFα dan granulosit, serta IFNγ yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel juga dapat memicu datangnya neutrofil.^{21,22}

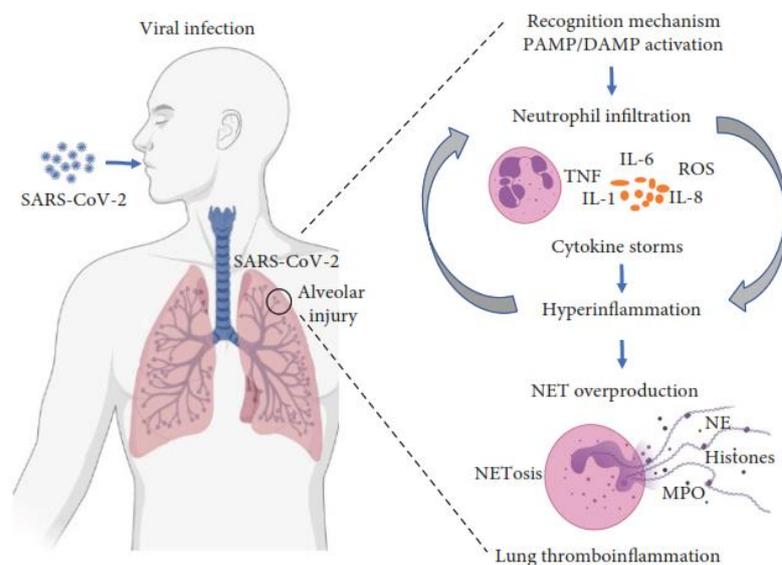
Fungsi utama neutrofil adalah membersihkan patogen dan debris melalui proses fagositosis, selain itu neutrofil juga memiliki fungsi imun lain seperti melepaskan *neutrofil extracellular traps* (NETs) untuk inaktivasi infeksi virus dan produksi sitokin untuk membatasi replikasi virus.^{20,22} Pelepasan elemen kemotaktan neutrofil dan perekrutan neutrofil merupakan respon awal host secara umum terhadap infeksi virus. Membran sel neutrofil mengekspresikan susunan kompleks reseptor dan molekul adhesi untuk berbagai ligan, termasuk immunoglobulin, molekul membran pada sel lainnya serta sitokin-sitokin.⁹

Neutrofil dapat menginisiasi, memperbesar, dan atau menekan proses efektor imun adaptif dengan mempromosikan cross-talk dua arah dengan sel T

selain migrasi ke tempat infeksi untuk fagositosis virus.^{23,24} Setelah peradangan akut yang diakibatkan oleh proses imun, seperti infeksi virus, neutrofil dengan penurunan ekspresi CD62L melemahkan migrasi sel melalui gradien kemokin CXCL11 dengan melepaskan H₂O₂ ke dalam sinaps imunologis, kemudian neutrofil yang mengikat antigen virus akan membawa ke kelenjar limfe dan bertindak sebagai *antigen-presenting cells* (APC).²⁵ Hufford dkk. membuktikan bahwa neutrofil yang mengekspresikan antigen virus sebagai hasil dari infeksi langsung oleh virus influenza A (IAV) menunjukkan aktivitas APC yang paling kuat dan bahwa neutrofil yang menyajikan antigen virus yang menginfiltrasi paru-paru yang terinfeksi IAV bertindak sebagai APC untuk efek CD8⁺ limfosit T di paru yang terinfeksi.²⁶ Neutrofil kemudian mengadaptasi mekanisme molekuler sel T selama infeksi virus dan berasosiasi dengan reservoir CXCL12. Sel T CD8⁺ akan mengikuti jejak *chemoattractant* yang ditinggalkan oleh neutrofil ke tempat infeksi virus.²⁷

Neutrofil dapat membentuk jaringan DNA yang cukup canggih, disebut dengan NETs, melalui NETosis, pelepasan struktur asam nukleat seperti jaring yang dibungkus oleh histone yang menahan partikel virus. Pada awalnya produksi NETs hanya sebagai bentuk pertahanan terhadap jamur dan bakteri, namun kemudian didapatkan bahwa proses NETosis juga berperan pada respon terhadap penyakit virus, yaitu dengan menjebak virus dan mengeliminasi patogen lainnya.²⁸ Pembentukan NETs merupakan proses yang terkontrol, meskipun sinyal pembentukannya belum diketahui secara pasti. Pembentukan NETs bergantung pada produksi *reactive oxygen species* (ROS) oleh *nikotinamida adenin dinukleotida oksidase fosfat* (NADPH oksidase).²⁹ Berbagai rangsangan seperti produk toksik, virus, dan produksi sitokin proinflamasi

seperti $\text{TNF}\alpha$ dan IL-8 dapat menyebabkan neutrofil melepaskan NETs.³⁰ Proses NETosis meliputi pelepasan *nukleus chromatin* yang dilapisi dengan protein efektor dan aktivasi peptidil arginin deimi nase tipe IV (PAD4).³¹ Setelah terstimulasi, lapisan envelope nuclear neutrofil akan hancur dan memungkinkan pencampuran kromatin dengan protein granular.³⁰ Myeloper oksidase (MPO) dan neutrofil elastase (NE) merangsang kondensasi kromatin dan merusak histon.³³ Dengan adanya *histone hypercitrullination*, PAD4 memediasi decondensasi kromatin, dan kompleks DNA-protein dilepaskan secara ekstraseluler sebagai NETs.³⁰



Gambar 8. Hipotesis interaksi neutrofil dengan hiperinflamasi pada COVID-19.³³

Overproduksi NETs dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru oleh enzim terkait NETosis seperti NE dan MPO dan berkaitan dengan beratnya penyakit serta luasnya cedera paru. Contohnya, NETosis dapat dikaitkan

dengan loading bakteri dan luasnya peradangan lokal paru, dan pasien dengan ARDS akibat pneumonia merupakan saat dimana kondisi neutrofil dalam kondisi “prima” untuk membentuk NETs.³⁴ COVID-19 juga sering dikaitkan dengan adanya komplikasi trombotik yang dipicu oleh proses inflamasi, dan disregulasi imunotrombosis seperti menjadi penanda kunci untuk keparahan penyakit. Middleton dkk menemukan kompleks MPO-DNA pada plasma meningkat pada pasien dengan COVID-19 dan peningkatan formasi NETS berkaitan dengan ARDS yang terjadi akibat COVID-19.³⁵

2.2.2. Limfosit pada COVID-19

Limfosit merupakan subkelas leukosit yang memiliki inti bulat (mononuclear) dengan karakteristik granula sitoplasmik yang sedikit (granulosit). Limfosit adalah satu-satunya sel yang memproduksi reseptor spesifik untuk antigen yang sangat beragam yang terdistribusi secara klonal, merupakan mediator kunci imunitas adaptif. Dua jenis limfosit yaitu limfosit T dan limfosit B merupakan jenis limfosit yang mengontrol respon imun adaptif, yang berkembang sebagai reaksi terhadap stimulus antigenik sebelumnya. Jenis limfosit lainnya yaitu limfosit granular besar dan sel *natural killer* (sel NK) merupakan limfosit yang berfungsi pada respon imun bawaan awal yang tidak bergantung pada antigen.^{36,37}

Tiga garis keturunan utama limfosit adalah sel B, sel T dan sel NK. Sel B yang teraktivasi akan berdiferensiasi menjadi sel plasma, yang mengeluarkan imunoglobulin (antibodi) yang mengontrol imunitas humoral dengan mengawali proses aktivasi sel dan berfungsi menghancurkan patogen ekstraselular dan produknya. Pada beberapa kasus, sel B berpartisipasi dalam respon imun

bawaan dengan berfungsi sebagai sel penyaji antigen (antigen-presenting cells atau APCs). Antigen terlarut dan antigen pada permukaan mikroba serta sel-sel lainnya dapat berikatan dengan reseptor antigen limfosit B, menghasilkan proliferasi dan diferensiasi sel B. Hal ini kemudian menyebabkan sekresi antibodi terlarut yang mempunyai spesifitas antigen yang sama dengan reseptor membran sel B.³⁸

Limfosit T bertanggung jawab untuk imunitas selular (*cell-mediated immunity*). Sel T yang diaktifkan memberi daya pada imunitas yang dimediasi sel, baik dengan membunuh langsung (sitotoksik yang dimediasi oleh sel) atau dengan mengatur aktifitas sel efektor imun lainnya (termasuk sel B). Sel yang menjadi target sitotoksitas sel T kadang mengekspresikan antigen yang diubah atau asing, misalnya antigen-antigen tumor atau produk patogen intraselular (contohnya virus). Diantara limfosit T, terdapat sel T CD4⁺ yang disebut sel T helper karena mereka membantu sel limfosit B memproduksi antibodi dan memantau sel fagosit menghancurkan mikroba yang telah dimakan. Selain itu terdapat juga sel limfosit T CD8⁺ yang disebut sebagai limfosit T sitotoksik (*cytotoxic T lymphocytes* [CTLs]) yang bertugas membunuh (“melisiskan”) sel-sel yang mengandung mikroba intraselular. Sedang sel T regulator, merupakan CD4⁺ kelompok lain yang berfungsi mencegah atau membatasi respon imun.³⁸

Data penelitian oleh Zhang dkk. menunjukkan sebagian kecil leukosit darah juga dapat mengekspresikan ACE2 sehingga dapat terinfeksi oleh SARS-CoV-2.³⁹ Diantara sel-sel imun, limfosit T melakukan peran utama dalam infeksi virus. CD4⁺ Limfosit T membantu sel B untuk memproduksi antibodi antivirus, sedangkan CD8⁺ limfosit T dan sel *natural killer* (NK) membunuh sel yang terinfeksi virus sehingga menurunkan viral load.⁴⁰⁻⁴² Gangguan kuantitatif dan

fungsional limfosit dapat mengganggu respon imun terhadap virus dan dapat menyebabkan perkembangan respon imun patologis. Limfopenia sebagai kelainan imunologis terjadi pada 96,1% kasus COVID-19 terutama kasus berat, terutama pada proporsi sel CD3+, CD4+ dan CD8+ sel T.^{43,44}

Mekanisme yang memungkinkan menjadi penyebab reduksi limfosit pada pasien COVID-19 akan kami paparkan sebagai berikut, namun tetap memerlukan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengetahui lebih lengkap mengenai terjadinya limfopenia pada pasien COVID-19.

a. Apoptosis dan *Pyroptosis* limfosit yang diinduksi langsung oleh SARS-CoV-2.

Fase awal infeksi SARS-CoV-2 menyerang sel melalui ikatan protein S dengan ACE2. Seperti penyakit infeksi respirasi lainnya, contohnya influenza, limfopenia berat dapat terjadi pada individu dengan COVID-19 saat SARS-CoV2 menginfeksi dan membunuh sel limfosit T melalui interaksi reseptor ACE2 atau CD 147 dengan protein S virus. Hasil akhirnya berupa penurunan kadar limfosit T CD3+, CD4+, CD8+ dan peningkatan sel T regulator. Selain itu, respon inflamasi virus, yakni respon inflamasi bawaan dan adaptif (imunitas humoral dan sel), berupa peningkatan jumlah sitokin proinflamasi merusak limfopoiesis dan meningkatkan apoptosis dan *pyroptosis* limfosit. Kemudian menyebabkan kegagalan multi-organ pada pasien tersebut. Secara keseluruhan penurunan kadar limfosit T CD4+ dan CD8+ berkorelasi dengan keparahan penyakit dan menyebabkan peningkatan nilai NLR.^{1,45,46}

- b. Kerusakan sumsum tulang dan supresi tymus yang dimediasi oleh SARS-CoV-2.

Infeksi SARS-CoV-2 meningkatkan kadar CXCL 10 (IP-10) dan CCL2 (MPC-1) yang merupakan kemokin inflamasi yang dapat menekan perkembangan sel precursor hematopoetik, terutama didapatkan pada kasus berat yang dirawat di ICU. Peningkatan kadar IL-6 pada hewan coba tikus mengindikasikan bahwa IL-6 dapat menekan limfopoiesis melalui efek langsung pada *haemapoetic stem/* sel progenitor. Yang perlu diketahui juga bahwa jaringan sumsum tulang manusia normal juga dapat mengekspresikan sejumlah kecil ACE2, didapatkan bukti bahwa reseptor SARS-CoV-2, ACE2, diekspresikan pada membran sel haemapoetic stem cells (HSCs), sehingga dapat dikatakan bahwa SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi epitel HSCs dan menyebabkan pyroptosis pada sel. Infeksi SARS-CoV pada hewan coba menunjukkan atrofi tymus, penurunan berat dan selularitas tymus, serta deplesi pada timosit CD4+CD8+ sehingga kondisi ini dikaitkan dengan limfopenia pada infeksi SARS-CoV. Efek inhibisi IL-6 terhadap timosit CD4+ dan CD8+ juga didapatkan pada pasien dengan COVID-19, dimana seperti diketahui terjadi peningkatan kadar IL-6 terutama pada pasien dengan derajat berat.⁴⁶

- c. Redistribusi limfosit ke jaringan.

Berkurangnya limfosit T darah termasuk CD4+ dan CD8+ merangsang pemulihan cepat limfosit darah pada pasien SARS yang sembuh. Pengerahan (sekuestrasi) limfosit ke target organ, misalnya paru dan gastrointestinal menjadi hipotesis berkurangnya limfosit pada darah.

Diasumsikan bahwa peningkatan limfosit darah yang cepat ini bukan berasal dari pembentukan limfosit baru yang berasal dari timus, melainkan limfosit yang berada disirkulasi antara organ dan darah perifer. Infeksi COVID-19 menyebabkan sejumlah leukosit akan bermigrasi ke alveolar, yang dapat berupa monosit, neutrofil, limfosit, eosinofil, dan secara umum limfosit yang berinfiltrasi adalah sel CD4+, akibat pengerahan kembali sel limfosit ke jaringan paru ataupun organ lain yang terinfeksi menyebabkan berkurangnya limfosit disirkulasi.⁴⁶

d. Kematian limfosit akibat terinfeksi SARS-CoV 2.

SARS-CoV-2 dapat menginfeksi limfosit melalui ikatan dengan ACE2 maupun tidak melalui ikatan ACE2 (reseptor CD147) sehingga selama pasien dalam kondisi viremia berat, sejumlah limfosit dapat terinfeksi SARS-Cov-2. Limfosit yang terinfeksi ini kemudian akan dieliminasi oleh cell T lymphocytes (CTLs) CD8+ spesifik-virus melalui interaksi FasL-Fas, TRAIL-TRAILR dan pelepasan *perforin* dan *granzymes*. Demikian pula pada sel dendritik, limfosit yang terinfeksi oleh virus akan dieliminasi melalui interaksi Fas-FasL. Penelitian pada tikus yang terinfeksi H5N1 menunjukkan sel dendritik dalam kelenjar limfe akan mengekspresikan FasL dan melisis limfosit yang terinfeksi melalui interaksi Fas-FasL, dengan aktifitas sel T, terjadi peningkatan ekspresi *programmed cell death protein 1* (PD-1), suatu molekul inhibisi yang merupakan tanda terjadinya kelelahan pada sel T setelah berikatan dengan PD-L1 yang diekspresikan oleh DCs. Penelitian oleh Diao dkk menunjukkan peningkatan ekspresi PD-1 yang mengindikasikan bahwa sel T limfosit pasien yang terinfeksi COVID-19

mengalami kelelahan dan bisa terjadi apoptosis. Ekspresi PD-1 yang meningkat juga terdeteksi pada sel T CD4+ dan CD8+ pasien yang terinfeksi COVID-19.⁴⁶

Antibodi anti-SARS CoV-2 juga dapat berkontribusi dalam eliminasi limfosit yang terinfeksi SARS-CoV-2, terutama jika jumlah limfosit yang terinfeksi banyak. Pasien dengan infeksi COVID-19 dengan gejala berat didapatkan titer antibodi IgG dan IgM tinggi dan cenderung mengalami limfopenia.¹⁴, 128 antibodi antiviral dapat berikatan dengan sel yang terinfeksi virus melalui pengenalan antigen yang ada di permukaan membran sel yang terinfeksi kemudian dieliminasi melalui proses fagositosis, aktivasi komplemen maupun *antibody-dependent cellular cytotoxicity*.⁴⁶

2.3. C-REACTIVE PROTEIN PADA COVID-19

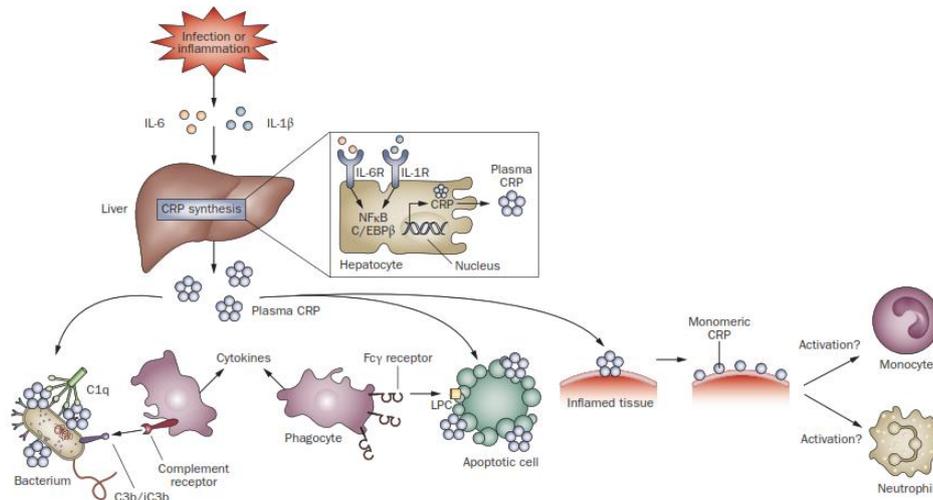
C-reactive protein (CRP) merupakan keluarga protein pentraxin. Pertama diidentifikasi pada plasma pasien dengan infeksi *Streptococcus pneumoniae*. CRP memiliki kemampuan mengendapkan fraksi-C somatik dinding sel pneumokokus, yang awalnya dianggap komponen non-protein. CRP disintesis di hepatosit hepar. Monomer CRP dirakit menjadi struktur homopentamerik siklik di dalam retikulum endoplasmik, sebelum disekresikan ke dalam plasma. Sintesis CRP diatur sebagai bagian dari respon fase akut, reaksi terhadap infeksi, inflamasi ataupun kerusakan jaringan. Ekspresi CRP utamanya diinduksi oleh sitokin proinflamasi IL6 dan pada tingkat yang lebih rendah oleh IL-1 β dan *tumor necrosis factor* (TNF), melalui transkripsi faktor C/EBP β dan NF κ B.⁴⁷

C-reactive protein (CRP) bertindak sebagai opsonin, dengan menyelimuti partikel kuman dan sel yang sudah sekarat untuk mendorong proses pembunuhan bakteri dan menginduksi fagositosis. Interaksi CRP dengan C1q merupakan kunci terjadinya hubungan opsonisasi CRP ke proses fagositosis, yang selanjutnya akan mengaktifkan tahap awal jalur komplemen klasik. Akibat opsonisasi, CRP mengaktifkan berbagai jalur imunologi, misalnya CRP dapat bertindak sebagai ligan atau reseptor Fc γ berafinitas rendah maupun yang berafinitas tinggi pada fagosit. Ikatan CRP pada Fc γ RI dan Fc γ RIIA biasanya akan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, sedangkan pengikatan CRP dengan Fc γ RIIB menyebabkan inhibisi aktivasi sel; sehingga dapat disimpulkan bahwa CRP memiliki efek sebagai anti-inflamasi maupun proinflamasi.⁴⁷

Berbeda dengan jalur komplemen oleh immunoglobulin, aktivasi CRP disini hanya terbatas pada tahap awal jalur komplemen klasik dengan kegagalan dalam menghasilkan produk pembelahan proinflamasi C5 Jalur CRP fungsional. Akibat produksi sitokin seperti IL-6 dan IL-1 β , ekspresi CRP di hati meningkat secara dramatis. CRP yang bersirkulasi mengopsonisasi bakteri dan sel apoptosis, memfasilitasi pembersihan mereka melalui sistem komplemen dan fagositosis yang dimediasi Fc γ R. Ligasi CRP mungkin berkontribusi pada pelepasan oleh sel fagositik sitokin imunomodulator seperti IL-10. Bukti semakin meningkat bahwa CRP plasma yang disimpan ke jaringan yang meradang pecah menjadi subunit monomer yang aktif secara biologis, yang telah dikaitkan dengan berbagai efek proinflamasi.⁴⁷

Kadar CRP pasien dewasa berkisar 3-10mg/L, Kadar < 40 mg mg/L dapat menandakan terjadinya inflamasi ringan atau infeksi virus, kadar 40-200mg/L menandakan terjadinya inflamasi aktif atau infeksi bakteri, sedangkan

bila kadar mencapai 500mg/L maka kemungkinan terjadi inflamasi berat yang dapat berupa infeksi bakteri invasif atau keganasan.^{48,49,50}



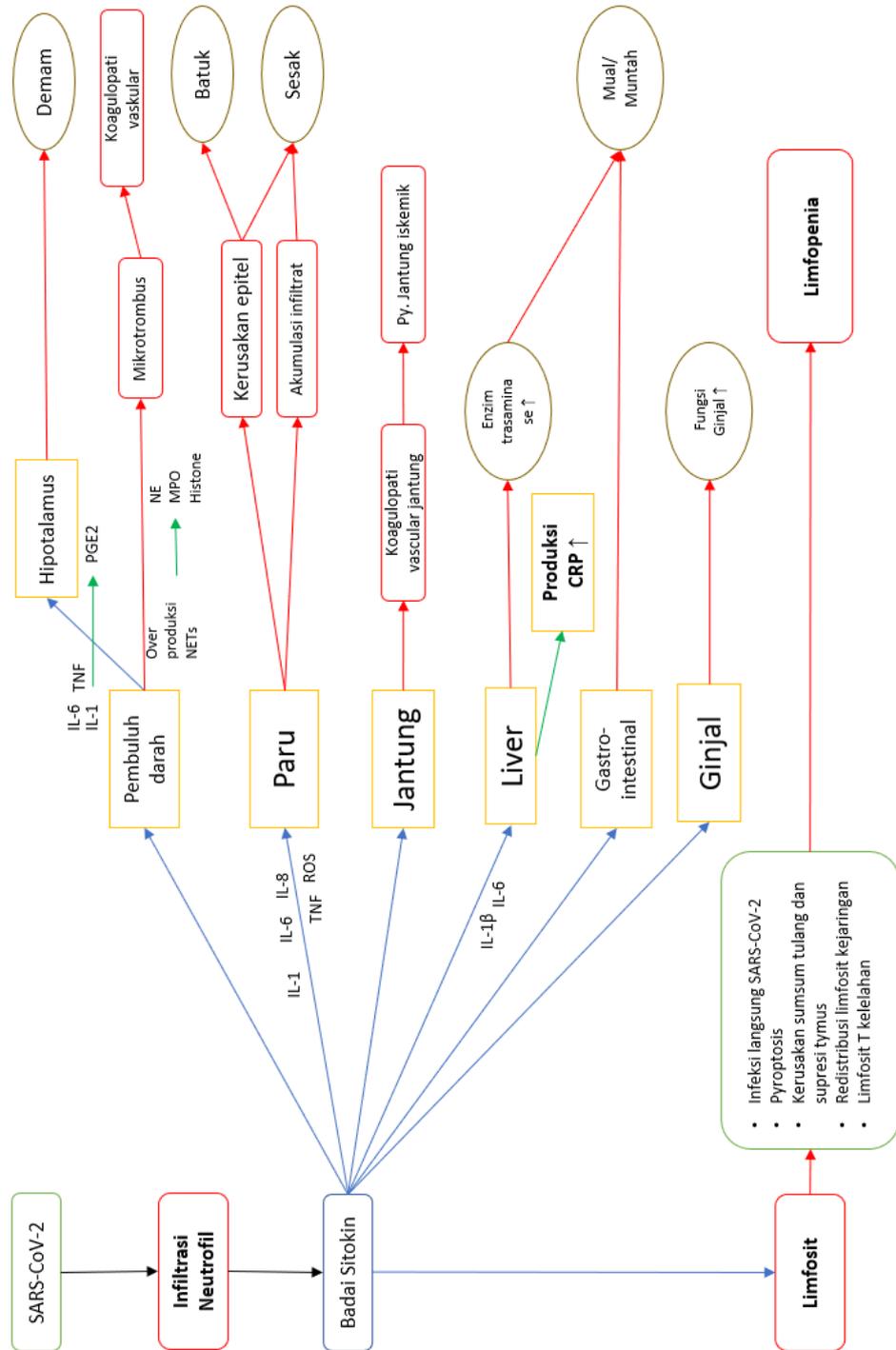
Gambar 9. proses pembentukan CRP.⁴⁷

Pemeriksaan CRP pada pasien COVID-19 telah menjadi sorotan utama pada beberapa penelitian retrospektif di Wuhan, Tiongkok. Qin dkk menemukan kadar CRP signifikan meningkat pada sebagian besar kasus berat dibandingkan dengan kasus ringan-sedang. (57.9 mg/L dibandingkan dengan 33.2 mg/L, $p < 0.001$).⁵⁰ Penelitian kohort retrospektif lainnya dilakukan oleh Liu dkk. menunjukkan adanya kemungkinan perkembangan penyakit menjadi lebih berat pada pasien dengan kadar CRP > 41.8 mg/L.⁵¹ Kedua penelitian ini menunjukkan bahwa kadar CRP merupakan indikator kuat dalam merefleksikan adanya dan beratnya infeksi COVID-19.⁴⁹ Penelitian observasional yang tidak dipublikasikan oleh Ji dkk. menunjukkan CRP merupakan salah satu biomarker yang pertama dalam plasma darah yang akan berubah untuk menggambarkan perubahan yang saat terjadi komplikasi fisiologis. Jika publikasi ini diterima CRP

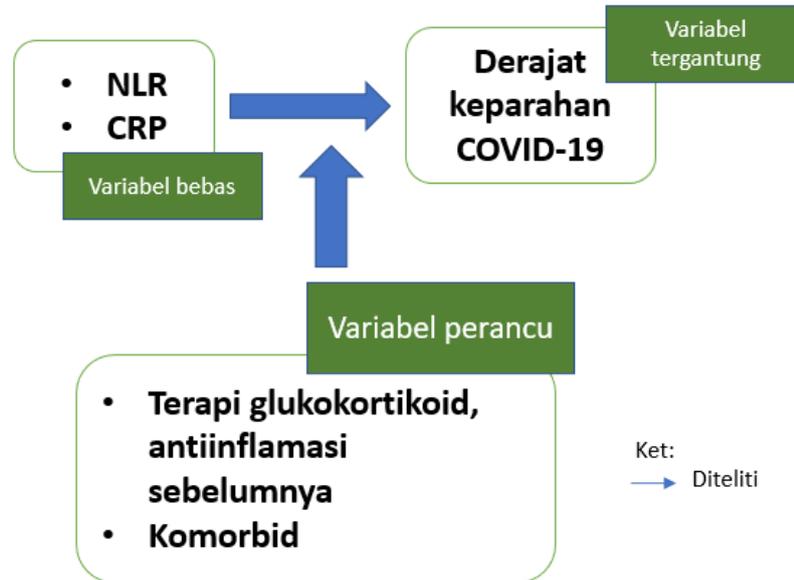
akan menjadi biomarker yang paling efektif untuk memprediksikan progresifitas infeksi COVID-19.⁵²

Secara patologi, pemeriksaan *computed tomography* (CT) scan dapat digunakan untuk mengidentifikasi lesi paru terkait COVID-19. Namun, penelitian yang dilakukan Tan dkk. di Tiongkok mengungkapkan skor CT scan tidak dapat membedakan kasus ringan dan kasus berat. Dibandingkan dengan pengukuran laju endap darah (LED), kadar CRP secara signifikan lebih tinggi didapatkan pada periode awal kasus berat dan terbukti menjadi biomarker yang lebih sensitif dalam menggambarkan perkembangan penyakit.⁵³

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis Penelitian

Semakin tinggi kadar NLR dan CRP, semakin berat derajat keparahan pasien COVID-19.