

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Corona virus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). COVID-19 pertama kali ditemukan pada akhir tahun 2019 di Wuhan, China, dan telah menyebar ke seluruh dunia, menyebabkan pandemi global (WHO, 2021). Penyakit infeksi ini telah mengakibatkan lebih dari 273 juta kasus terinfeksi dan lebih dari 5,3 juta kematian menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) per Desember 2021 yang disebabkan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Sebagian besar kasus kematian akibat COVID-19 disebabkan oleh kegagalan multiorgan akibat badai sitokin dan emboli paru (Casella M; Rajnik M; Aleem, 2023; Rotty et al., 2022). Infeksi COVID-19 menular dari *droplet* liur yang keluar selama bersin maupun batuk yang dialami pasien yang bergejala, atau dapat juga berasal dari individu yang tidak memiliki gejala maupun pada periode sebelum timbulnya gejala (T. Singhal, 2020). Manifestasi klinis COVID-19 tidaklah homogen atau serupa. Gejalanya berkisar mulai dari gejala yang lebih ringan seperti demam, batuk kering, dan sesak napas hingga sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) yang akhirnya dapat menyebabkan kematian (Perrotta et al., 2020).

Semenjak WHO mengumumkan COVID-19 menjadi pandemi, penyakit infeksi COVID-19 telah tersebar di 223 negara dan dengan kasus mencapai lebih dari 593 juta insiden, dan terjadi setidaknya lebih dari 6 juta kematian telah dilaporkan diseluruh dunia dengan tingkat kematian diperkirakan sebesar 2.2%. Namun, tingkat fatalitas kasus dipengaruhi oleh faktor-faktor tertentu termasuk usia (Casella M; Rajnik M; Aleem, 2023). Indonesia sendiri berdasarkan riwayat yang tercatat pada tahun 2020 memiliki tingkat mortalitas COVID-19 mencapai 8,9% (Setiati & Azwar, 2020). Sebuah penelitian mengungkapkan populasi lanjut usia khususnya kelompok umur 60-69 tahun merupakan kelompok dengan tingkat serangan SARS-CoV 2 tertinggi. Faktor imunitas pada usia lanjut yang lebih lemah daripada orang dewasa muda, membuat kelompok populasi tersebut lebih rentan terhadap infeksi (T. Liu et al., 2020; Wolff et al., 2021). Data di Indonesia menunjukkan pada tahun 2020, populasi lanjut usia memiliki proporsi kejadian kasus COVID-19 sebesar 14,4% lebih rendah daripada usia dewasa muda lainnya tetapi memiliki tingkat mortalitas tertinggi hingga 17,68% (Karyono & Wicaksana, 2020). Faktor individual seperti komorbid

penyakit kardiovaskular, diabetes dan usia itu sendiri dapat mempengaruhi luaran klinis COVID-19 (X. Li et al., 2020). Sejak pandemi COVID-19 dimulai, masyarakat sangat dianjurkan untuk tinggal di rumah, namun hal itu mungkin membatasi kesempatan masyarakat untuk mengakses layanan kesehatan. Kelompok populasi lanjut usia cenderung memiliki kondisi penyakit yang lebih kronis, dan kemungkinan konsultasi kesehatan yang terbatas dapat memperburuk status kesehatannya (Komazawa et al., 2021).

Derajat keparahan dari COVID-19 ditentukan untuk memprediksi luaran klinis dari pasien. Keparahan COVID-19 diklasifikasikan menjadi ringan (*non-severe*), berat (*severe*), dan kritis (*critical*). WHO menyebutkan bahwa COVID-19 ringan didefinisikan sebagai tidak adanya kriteria COVID-19 berat dan kritis pada pasien. Sementara, kriteria COVID-19 derajat berat, termasuk saturasi oksigen $< 90\%$ *on room air* serta terdapat tanda *respiratory distress* dengan tambahan gejala pneumonia. COVID-19 derajat kritis didefinisikan sebagai terpenuhinya kriteria sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), sepsis, syok septik, atau kondisi lain yang biasanya memerlukan pemberian terapi intensif (WHO, 2021). Kondisi ini dikaitkan dengan peningkatan inflamasi pada tubuh individu. Temuan badai sitokin pada COVID-19 dibuktikan oleh banyak penelitian yang menunjukkan tingginya sitokin inflamasi dan biomarker seperti interleukin-6 (IL-6), interferon (IFN)- α , IFN- γ , C-reactive protein (CRP), dan lain-lain (Li et al., 2023; Toori et al., 2021). Sementara itu, *outcome* pasien adalah gambaran respon klinik pasien terkait keberhasilan terapi. Faktor risiko yang dapat mempengaruhi *outcome* pasien COVID-19 antara lain adalah umur (pasien dengan umur diatas 65 tahun), keparahan penyakit pasien yang immunocrompomised, memiliki kondisi medis atau komorbid serta temuan lab (peningkatan faktor proinflamasi) (Wolff D et al., 2021).

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap inflamasi. Pengukuran CRP sering digunakan untuk menilai tingkat keparahan inflamasi atau infeksi dalam tubuh. Pada COVID-19, peningkatan kadar CRP sering kali mencerminkan aktivitas inflamasi yang tinggi dan dikaitkan dengan infeksi yang lebih berat dan kemungkinan berkembangnya komplikasi. Kadar CRP yang tinggi pada pasien COVID-19 berhubungan dengan respons inflamasi akut yang sering kali terjadi pada pneumonia berat atau komplikasi seperti ARDS (Mousavi-Nasab et al., 2020; Rotty et al., 2022). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Li, dkk (2023) melaporkan bahwa kadar CRP berkaitan erat dengan derajat keparahan dan

mortalitas terkait COVID-19. Data menunjukkan bahwa pasien dengan CRP yang tinggi memiliki hazard ratio terhadap mortalitas yang lebih tinggi (HR: 1.57 (95% CI 1.30–1.91, $P < 0.0001$)) (Li *et al.*, 2023).

Selain peningkatan CRP, peningkatan neutrofil sebagai sel inflamasi juga berkaitan dengan COVID-19 yang sering dikuantifikasi dalam neutrophil to lymphocyte ratio (NLR). Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) adalah rasio antara jumlah neutrofil dan limfosit di dalam darah, yang digunakan sebagai penanda inflamasi sistemik. Marker ini menggunakan kuantifikasi neutrofil untuk merepresentasikan innate immunity dan limfosit sebagai adaptive immunity. Peningkatan NLR berkaitan dengan inflamasi yang berat (peningkatan neutrofil) atau kondisi immunosupresi (penurunan limfosit). NLR menjadi marker penting yang berkaitan dengan keparahan COVID-19. Penelitian sebelumnya yang dilaporkan oleh Toori, dkk (2021) menunjukkan bahwa pasien dengan COVID-19 derajat ringan memiliki kadar NLR yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien derajat berat dengan perbandingan rerata 2.08 (1.83, 2.32) berbanding 9.9 (7.79, 12) ($p < 0.05$) (Toori *et al.*, 2021).

Sementara CRP dapat menjadi biomarker prognostik COVID-19 yang andal, pemeriksaan biomarker tersebut mungkin akan sulit dan terbatas pada negara berpenghasilan rendah dan menengah atau di fasilitas perawatan kesehatan dengan sumber daya terbatas. Diperlukan biomarker yang hemat biaya namun mudah tersedia dan akurat. Hitung darah lengkap adalah pemeriksaan yang paling banyak tersedia, efisien, dan ekonomis. Salah satunya perhitungan jumlah sel darah putih perifer dan NLR yang juga merupakan indikator respon inflamasi sistemik (Mousavi-Nasab *et al.*, 2020). Penilaian *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) merupakan pemeriksaan laboratorium yang sederhana, banyak tersedia, dan murah (Rotty *et al.*, 2022). Oleh karena itu peneliti ingin menganalisa profil NLR dan CRP pada pasien COVID-19 khususnya yang mendapatkan perawatan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah Profil NLR (Neutrofil Limfosit Ratio) dan CRP (C-Reactive Protein) pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui profil NLR (Neutrofil Limfosit Ratio) dan CRP (C-Reactive Protein) pada pasien COVID-19 berdasarkan *outcome* pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Untuk mengetahui karakteristik umum pasien COVID-19.
- 2) Untuk mengetahui profil NLR pada pasien COVID-19 terhadap *outcome* pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
- 3) Untuk mengetahui profil CRP pada pasien COVID-19 terhadap *outcome* pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Melalui telaah teori, pelaksanaan penelitian dan hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat ilmu untuk tenaga kesehatan untuk menjadi dasar pertimbangan klinis pada pasien COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan profil NLR dan CRP.

1.4.2 Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi mengenai profil NLR dan CRP pada pasien COVID-19 dan dapat menjadi dasar bagi penelitian lebih lanjut terkait topik tersebut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

a) Definisi

Desember 2019, di sebuah kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok ditemukan kasus pneumonia parah yang tidak diketahui penyebabnya. Pada 31 Desember 2019, China mengumumkan wabah tersebut ke WHO. Pada tanggal 7 Januari virus teridentifikasi sebagai coronavirus yang memiliki karakteristik >95% homologi dengan coronavirus kelelawar dan >70% kesamaan dengan SARS-CoV (T. Singhal, 2020).

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit akibat infeksi virus yang sangat menular yang penyebabnya adalah *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang merupakan *Coronavirus (CoV) positive-stranded RNA (+ssRNA)* subfamily *Orthocoronavirinae* dari famili *Coronaviridae* yang secara morfologi tampilannya seperti sebuah “mahkota” yang terbentuk dari selubung glikoprotein. SARS-CoV-2 adalah novel betaCoV yang termasuk dalam subgenus yang sama dengan SARS-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Casella M; Rajnik M; Aleem, 2023).

World Health Organization (WHO) memberikan tiga klasifikasi terkait kondisi COVID-19 ini yang dibagi menjadi COVID-19 ringan (non-severe), berat (severe), dan kritis (critical). Klasifikasi tersebut dipisahkan berdasarkan gejala-gejala klinis berkaitan dengan permasalahan pernapasan dan saturasi oksigen. COVID-19 derajat ringan didefinisikan sebagai kondisi infeksi SARS-Cov2 tanpa terpenuhinya kriteria COVID-19 derajat berat maupun kritis. COVID-19 derajat berat memiliki beberapa kriteria, termasuk saturasi oksigen < 90% on room air, pada orang dewasa, tanda-tanda *respiratory distress* berat (penggunaan otot aksesori, ketidakmampuan untuk menyelesaikan kalimat lengkap, laju pernapasan > 30 napas per menit), dan, pada anak-anak, terdapat tanda termasuk retraksi dinding dada yang sangat parah ke dalam, *grunting*, sianosis sentral, atau adanya tanda-tanda bahaya umum lainnya (ketidakmampuan untuk menyusui atau minum, penurunan kesadaran, kejang) selain tanda-tanda pneumonia. Sementara, COVID-19 derajat kritis ditandai dengan adanya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, syok septik, atau kondisi lain yang

memerlukan terapi penunjang kehidupan seperti ventilasi mekanis (invasif atau non-invasif) atau terapi vasopresor (WHO, 2021).

b) Epidemiologi

Sejak ditemukan di China pada laporan awal, penyakit ini diketahui telah menyebar dengan cepat dan terjadi peningkatan kasus yang eksponensial. Kasus pertama yang dilaporkan terjadi diluar Tiongkok adalah kasus di Thailand pada 11 Januari, kemudian dalam beberapa bulan, infeksi ini menyebar ke seluruh dunia (Chowdhury, 2022). Infeksi ditularkan dari tetesan liur yang dihasilkan saat batuk atau bersin oleh pasien yang bergejala, tidak bergejala dan atau pada periode sebelum timbulnya gejala. Tetesan yang mengandung virus merupakan tetesan yang terinfeksi ketika keluar dapat menyebar hingga sejauh 1–2 m dan mengendap di permukaan. SARS-CoV 2 kemudian dapat hidup setelah menempel dipermukaan selama berhari-hari dalam kondisi udara yang mendukung tetapi dapat dengan mudah dihancurkan oleh disinfektan dalam waktu singkat kurang dari semenit (T. Singhal, 2020).

COVID-19 dapat memengaruhi kelompok demografi yang bervariasi, termasuk usia tua, anak-anak, dan wanita hamil (Sutaryono et al., 2020). Individu dari segala usia berisiko terinfeksi COVID-19 dan dapat berkembang menjadi penyakit parah. Pasien berusia ≥ 60 tahun dan juga pasien dengan komorbiditas medis (penyakit sistem kardiovaskular, obesitas, diabetes, *chronic kidney diseases*, penyakit paru-paru kronis, merokok, kanker, pasien transplantasi organ atau transplantasi sel punca hematopoietik) cenderung mengalami peningkatan risiko terinfeksi COVID-19 yang lebih parah hingga 6 kali lipat lebih tinggi (Casella M; Rajnik M; Aleem, 2023). Indonesia mengkonfirmasi temuan kasus positif COVID-19 pertama kali pada 2 Maret 2020. Selama 40 hari kemudian, kasus COVID-19 terkonfirmasi ditemukan di semua provinsi di Indonesia (Setiadi et al., 2022). Berdasarkan data WHO, sejak 2020 hingga April 2023, tercatat setidaknya 6.765.727 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan 161.190 kematian.

c) Faktor Risiko

Penelitian sebelumnya menemukan bahwa faktor usia tua, jenis kelamin perempuan, dan status sosial mempengaruhi seseorang terinfeksi SARS-CoV-2 (T. Liu et al., 2020). Sebuah studi literatur menemukan faktor risiko yang berhubungan dengan

peningkatan keparahan COVID-19 yang berhubungan dengan gaya hidup meliputi merokok, obesitas dan waktu tunggu admisi rumah sakit yang lama. Faktor risiko yang berhubungan dengan faktor demografis meliputi usia lanjut, jenis kelamin laki – laki, wanita pasca menopause. Faktor risiko yang berkaitan dengan komorbiditas penyakit meliputi hipertensi dan diabetes melitus (Wolff et al., 2021).

Faktor kekebalan usia lanjut mungkin lebih lemah daripada orang dewasa muda, membuat kelompok populasi tersebut lebih rentan terhadap infeksi (T. Liu et al., 2020; Wolff et al., 2021). Pasien COVID-19 dengan usia yang lebih tua dikaitkan dengan meningkatnya reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2), yang menyebabkan replikasi virus yang tinggi, selain penurunan sistem kekebalan tubuh dan peningkatan penyakit penyerta yang meningkatkan keparahan penyakit (Pramono et al., 2022).

Jenis kelamin perempuan lebih mungkin terinfeksi COVID-19. Sebuah studi di Guangzhou, Tiongkok juga menemukan tingkat infeksi yang lebih tinggi pada wanita daripada laki-laki. Tingkat serangan yang berbeda antar jenis kelamin ini mungkin disebabkan oleh beberapa alasan seperti perempuan memainkan peran dominan sebagai pengasuh dalam keluarga sehingga mengalami kontak yang lebih dekat dengan waktu kontak yang lebih lama dan juga perempuan memiliki proporsi yang besar sebagai pekerja dibidang perawatan kesehatan (T. Liu et al., 2020).

Faktor kesehatan lingkungan meliputi kuantitas dan kualitas air bersih, sanitasi, dan pengelolaan limbah mempengaruhi penularan COVID-19. Selain jaga jarak fisik dan penggunaan masker, cuci tangan menggunakan sabun dan air mengalir juga menjadi langkah preventif di tingkat individu. Sebuah studi di Jakarta menemukan hasil faktor risiko yang berhubungan dengan penyebaran COVID-19 adalah tingkat pendidikan tinggi, kepadatan penduduk, dan daerah kumuh (Zakianis et al., 2021).

Penyakit penyerta seperti diabetes melitus, penyakit kardiovaskular dan paru kronis, kanker, serta gangguan fungsi ginjal dan hati memiliki risiko tinggi COVID-19 yang lebih kritis. Gangguan paru-paru, penurunan fungsi ginjal, dan peningkatan kadar D-dimer merupakan tanda kritis. Pasien dengan penurunan fungsi ginjal umumnya mengalami perburukan jika terinfeksi COVID-19. Selain itu, SARS-CoV-2 dapat menyebabkan gagal ginjal akut yang disebabkan oleh badai sitokin sebagai respon

inflamasi sistemik terhadap reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang ada di ginjal (Pramono et al., 2022).

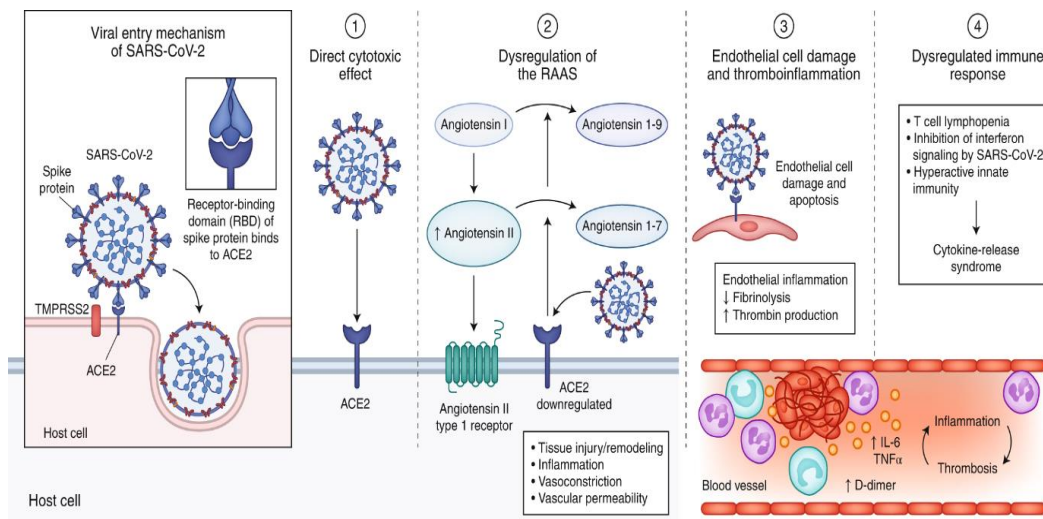
d) Patofisiologi

Siklus hidup virus dalam inang meliputi 5 proses, antara lain: perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan, dan pelepasan. Proses pertama ketika virus berikatan dengan reseptor inang (perlekatan), selanjutnya, virus akan masuk ke dalam sel inang melalui proses fusi membran (penetrasi) atau endositosis. Setelah konten virus masuk ke dalam sel inang, RNA virus akan melakukan replikasi pada nukleus sel inang. MRNA virus dimanfaatkan dalam proses biosintesis (pembuatan materi protein virus). Lalu, partikel virus baru dibuat (pematangan) dan kemudian dilepaskan. *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) telah diketahui merupakan SARS-CoV. Lonjakan SARS-CoV-2 telah dianalisis secara struktural dan fungsional berkaitan dengan ACE2. Ekspresi ACE2 ditemukan tinggi pada organ paru-paru, ileum, jantung, kandung kemih, dan juga ginjal. Pada organ paru - paru, ACE2 diekspresikan banyak pada sel epitel paru-paru. ACE2 diekspresikan sangat tinggi pada sisi apikal sel epitel paru pada ruang alveolar, oleh karena itu, virus ini dapat masuk dengan lebih mudah dan merusaknya. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa kerusakan paru awal sering terlihat pada jalur napas bagian distal (Yuki et al., 2020).

Virus melalui proses replikasi dan duplikasi, bersamaan dengan terjadinya infeksi pada sel pernafasan bersilia pada saluran konduksi udara. Proses ini berlangsung selama beberapa hari, kemudian respon imun terjadi, namun masih terbatas ditahap awal. Meskipun *viral load* masih rendah pada tahap awal, seseorang yang terinfeksi tersebut sangat menular, dan virus sudah dapat dideteksi melalui tes swab hidung. Virus memberikan efek sitotoksik yang menginduksi renin-angiotensin-aldosterone system serta menyebabkan kerusakan dan inflamasi pada sel-sel endotel dan menginduksi tromboinflamasi. Kondisi ini menyebabkan terjadinya respon imunitas. Repon imunitas yang berlebih terhadap infeksi COVID-19 berujung pada disregulasi imunitas (Parasher, 2021).

Artikel yang ditulis oleh Gupta, dkk (2020) melaporkan mekanisme disregulasi imunitas yang terjadi pada COVID-19. Respons imun yang tidak terkendali dan pelepasan sitokin pro-inflamasi terjadi pada COVID-19 sebagai akibat aktivasi

berlebihan imunitas bawaan dalam pengaturan limfodepleksi sel T. Studi-studi sebelumnya menunjukkan bahwa pada COVID-19, terjadi replikasi virus yang cepat, disregulasi imunitas terkait pensinyalan interferon, dan aktivasi neutrofil dan monosit-makrofag sebagai mediator hiperinflamasi. Peningkatan penanda inflamasi serum seperti *C-reactive protein*, feritin, laju sedimentasi eritrosit, D-dimer, fibrinogen, dan laktat *dehydrogenase* terjadi sebagai bagian dari kondisi hiperinflamasi sehingga berkaitan dengan luaran klinis pasien yang lebih buruk. Mediator tersebut menginduksi ekspresi dari sitokin proinflamasi melalui perekrutan leukosit ke lokasi inflamasi, termasuk peningkatan IL-1, IL-6, TNF- α dan lain sebagainya. Hal ini menyebabkan peningkatan reactive oxygen species pada regio infeksi yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan struktur dari alveolus dan saluran pernapasan sehingga menyebabkan presentasi sebagai *acute respiratory distress syndrome* dan berkaitan dengan derajat klinis yang lebih berat (Gupta *et al.*, 2020).



Gambar 2.1. Patofisiologi COVID-19 (Gupta *et al.*, 2020).

e) Diagnosis

Transmisi COVID-19 antar manusia melalui droplet saluran pernapasan, yang dikeluarkan ketika seseorang yang dalam kondisi sehat kontak dengan individu yang sedang aktif batuk atau bersin secara dekat. Infeksi terjadi ketika paparan tersebut melalui permukaan mukosa inang, yaitu seperti pada mata, hidung maupun mulut terhadap droplet pernapasan infeksi yang masuk tersebut. COVID-19 akan melalui

masa inkubasi yaitu jangka waktu dari paparan virus hingga timbulnya gejala dalam jangka waktu antara 5–6 hari, tetapi bisa hingga 14 hari. Dalam masa inkubasi tersebut dikenal juga sebagai periode 'presimptomatik', yaitu ketika seorang yang terinfeksi dapat menularkan virus kepada seseorang yang sehat (Parasher, 2021).

Karakteristik COVID-19 yang paling umum terlihat adalah demam, batuk, dan hasil gambaran penunjang radiologis yang abnormal (Sutaryono et al., 2020). Derajat keparahan COVID-19 juga dapat diklasifikasikan berdasarkan manifestasi klinis yang muncul, meliputi (Parasher, 2021; Yuki et al., 2020):

- 1) Derajat ringan: gejala infeksi pada saluran nafas akut (demam, kelelahan, myalgia, batuk, tenggorokan kering, pilek, bersin) bahkan gejala pencernaan (mual, muntah, nyeri perut dan diare).
- 2) Derajat sedang hingga berat: pneumonia (demam, batuk) tanpa hipoksemia yang jelas, ditemukan lesi pada pemeriksaan CT scan dada, kondisi hipoksemia ($SpO_2 < 92\%$).
- 3) Derajat kritis: *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dapat ditemukan kondisi syok, ensefalopati, kerusakan myocardial, gagal jantung, gangguan koagulasi dan gagal ginjal akut).

f) Tatalaksana

Tatalaksana COVID-19 selalu mengalami perkembangan. Indonesia setidaknya telah mengeluarkan empat edisi tatalaksana COVID-19 dengan rilis terbaru pada Januari 2022. Tatalaksana COVID-19 juga didasari dengan klasifikasi kasus berdasarkan penilaian kriteria klinis dan derajat keparahan. Adapun penanganan COVID-19 berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4 meliputi (Burhan et al., 2022): pada pasien tanpa gejala atau asimtomatis tatalaksana utama berupa isolasi dan pemantauan selama 10 hari dan farmakologi berupa penanganan komorbid seperti antihipertensi ACE-Inhibitor, vitamin C, vitamin D maupun obat – obat antioksidan.

Pada COVID-19 derajat ringan, pemantauan selama 10 hari dilanjutkan dengan memastikan 3 hari bebas gejala. Penanganan farmakologis meliputi vitamin C, vitamin D dan juga pilihan antara antivirus seperti favipiravir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir.

Kasus COVID-19 dengan derajat sedang menurut pedoman isolasi dan pemantauan dilakukan di rumah sakit di ruang perawatan COVID-19. Penanganan farmakologis meliputi vitamin C, vitamin D, pemberian salah satu antivirus meliputi remdesivir intravena, favipiravir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, pemberian antikoagulan seperti low molecular weight heparin/ unfractional heparin, pengobatan simtomatis, pengobatan terhadap komorbid dan komplikasi yang ada.

Tatalaksana COVID pada derajat yang berat atau kritis diisolasi diruang isolasi *intensive care unit* (ICU) atau *high care unit* (HCU), kriteria dirawat di ICU diantaranya; butuh terapi oksigen > 4 lpm, gagal nafas, sepsis, syok, kerusakan organ akut, risiko tinggi perburukan ARDS, monitor keadaan kritis termasuk terapi oksigen dengan pemantauan hingga kebutuhan ventilasi. Tatalaksana farmakologi meliputi vitamin C, vitamin B1, vitamin D dan salah satu antivirus seperti remdesivir, favipiravir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir.

g) Prognosis

Setelah pengobatan sistematis, gejala klinis pasien berangsur-angsur membaik hingga sembuh. Namun, ada beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis pasien dengan COVID-19. Adapun beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis COVID-19 antara lain (X. Li et al., 2020) :

- 1) Perubahan hasil laboratorium: Suhu tubuh dan gejala klinis lainnya, kadar sitokin, kadar WBC, limfosit, CRP, D-dimer, ESR dan indikator lainnya, gagal ginjal akut, rasio sel T CD4+ terhadap sel T CD8+, jumlah dan perubahan dinamis trombosit, rasio trombosit-ke-limfosit.
- 2) Perubahan pada temuan CT: Efusi pleura, pola kerusakan alveolar difus, konsolidasi, linier, pola paving, penebalan dinding bronkial, pembesaran kelenjar getah bening, efusi pericardial.
- 3) Serum antibodi: IgG dan IgM spesifik.
- 4) Faktor individual: Penyakit kardiovaskular, cedera miokard, diabetes atau beberapa penyakit penyerta lainnya, waktu dari awal penyakit hingga pengobatan antiviral, usia.
- 5) Komplikasi: *Disseminated intravascular coagulation*.

h) Komplikasi

Komplikasi berupa ketergantungan pada oksigen telah dilaporkan hingga 6,6% dari pasien yang selamat hingga keluar dari rumah sakit. Pada mereka dengan gagal napas yang membutuhkan trakeostomi, penyapihan ketergantungan ventilator jangka panjang seringkali tidak berhasil. Ada berbagai mekanisme SARS-CoV-2 dapat menyebabkan cedera paru. Banyak perubahan yang terjadi akibat infeksi akut dapat menyebabkan fibrosis dan mengakibatkan komplikasi jangka panjang. Gejala jantung adalah keluhan umum setelah keluar dari rumah sakit pasca COVID-19. Nyeri dada ditemukan pada sebanyak 21% pasien 60 hari setelah keluar dari rumah sakit. Palpitasi juga digambarkan sebagai gejala yang sering terjadi pada follow-up 60 hari pada sebanyak 9% pasien. Komplikasi yang paling umum terlihat pada pasien lanjut usia adalah infeksi sekunder (34%) diikuti oleh AKI (22%) dan ARDS (20%) (S. Singhal et al., 2021).

2.2 Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) dan C-Reactive Protein (CRP)

2.2.1 Neutrofil Limfosit Ratio

a) Definisi

Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), dikalkulasi sebagai rasio antara jumlah dari neutrofil dan limfosit yang dinilai dalam darah tepi, adalah biomarker yang menghubungkan dua penanda sistem kekebalan yaitu respons imun bawaan, yang berkaitan dengan neutrofil dan imunitas adaptif yang dilihat dari limfosit (Song et al., 2021). Neutrofil bertanggung jawab sebagai lini pertama dalam respon imun inang dalam melawan patogen yang menginvasi, melalui beberapa mekanisme yang berbeda diantaranya kemotaksis, fagositosis, dan pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) (Mortaz et al., 2018). Neutrofil juga memainkan peran penting dalam imunitas adaptif dan merupakan sel efektor utama selama respon inflamasi sistemik/*systemic inflammatory response* (SIRS) (Buonacera et al., 2022).

b) Peran

NLR telah dikenal sebagai marker yang dapat dipercaya untuk diagnosis bakteremia dan sepsis. Sebuah studi terbaru melaporkan bahwa NLR yang tinggi dihubungkan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien dengan sepsis dan NLR

lebih tinggi dominan ditemukan pada pasien yang meninggal karena sepsis (Z. Huang et al., 2020).

NLR juga berperan dalam memprediksi kejadian kardiovaskular yang dilaporkan pada beberapa penelitian. NLR memiliki nilai prediktif untuk keparahan penyakit dan kematian dalam spektrum sindrom koroner akut terlepas dari prosedur revaskularisasi dan dapat didukung dengan faktor risiko lainnya. Alasan peningkatan NLR pada penyakit kardiovaskular terkait erat dengan peran peradangan dan stres oksidatif yang terkenal dalam patofisiologi aterosklerosis dan disfungsi endotel, terlebih akibat gangguan adanya aktivasi sitokin inflamasi NPL3 dan gangguan homeostasis akibat gangguan antara IL-1 dan antagonisnya. NLR juga berperan dalam stratifikasi kanker, dimana berkorelasi dengan ukuran tumor, stadium tumor, potensi metastatik dan invasi limfatik (Buonacera et al., 2022).

c) Cara Pemeriksaan

Nilai NLR diperoleh dari hasil pemeriksaan darah rutin yang dilakukan. Pemeriksaan darah rutin merupakan pemeriksaan yang sederhana, murah dan mudah untuk dilakukan. Ada cukup banyak parameter yang bisa dilihat dari hasil pemeriksaan darah rutin, sehingga pemeriksaan ini menjadi pemeriksaan lini pertama untuk pasien dengan curiga infeksi dan inflamasi. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* diperoleh dari hasil membagi nilai neutrofil dengan limfosit pada hasil pemeriksaan darah rutin. Kemudian nanti hasil tersebut dapat digunakan untuk memprediksi diagnosis serta prognosis pasien (Man et al., 2021).

d) Interpretasi NLR

Terdapat beberapa interpretasi klinis terhadap penanda *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) ini. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Forget, dkk (2017) mengevaluasi kategori dari NLR ini. Penelitian tersebut mengidentifikasi bahwa nilai NLR kurang dari 0.78 sebagai NLR rendah, nilai 0.78 hingga 3.53 sebagai NLR normal, dan lebih dari 3.53 sebagai NLR tinggi (Forget *et al.*, 2017). Beberapa studi lain juga melaporkan kisaran normal NLR adalah antara 1 – 2, nilai lebih tinggi dari 3,0 dan di bawah 0,7 pada orang dewasa bersifat patologis. NLR di zona abu-abu antara 2.3-3.0 dapat berfungsi sebagai peringatan dini keadaan atau proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, infeksi, peradangan, gangguan kejiwaan dan stres.

Sederhananya, nilai NLR yang tinggi dikaitkan dengan proses inflamasi yang berat, stres, cedera, trauma atau setelah menjalani operasi besar, atau kanker, dan menandai memburuknya prognosis mengenai morbiditas atau mortalitas. Faktor risiko seperti merokok, obesitas dan diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan ringan NLR (Zahorec, 2021).

Neutrophil lymphocyte ratio mencerminkan intensitas reaksi inflamasi sistem imun dan stres fisiologis terhadap suatu kondisi atau penyakit. Nilai batas optimal untuk mengukur intensitas stres dan respons inflamasi disempurnakan sejalan dengan uji klinis dan observasi (Farkas, 2020). *Grey zone* dengan (NLR 2.3–3.0) menandakan kemungkinan adanya *low-grade inflammation*, inflamasi laten atau subklinis. Inflamasi ringan hingga sedang biasanya sering ditemukan pada pasien dengan nilai (NLR 3–7). Nilai NLR antara 7 – 11 menandakan adanya inflamasi sedang dan berat, infeksi sistemik, sepsis, dan SIRS. Kemudian untuk inflamasi berat, infeksi, sepsis berat dan SIRS serta bakteremia kadar (NLR 11-17). Nilai NLR antara 17 – 23 mencirikan adanya reaksi inflamasi imun kritis dan stres dengan intensitas tinggi, misalnya syok septik, trauma multipel. Dan apabila nilai NLR sampai $\geq 23+$ biasanya sudah Inflamasi sistemik kritis, dan stres suprafisiologis, politrauma, pasca operasi besar dan kanker stadium akhir (NLR $\geq 23+$) (Zahorec, 2021).

2.2.2 C-Reactive Protein

a) Definisi

C-Reactive protein (CRP) merupakan reaktan non spesifik fase awal, yang akan meningkat apabila terjadi infeksi ataupun proses inflamasi (Stringer et al., 2021). CRP merupakan penanda inflamasi yang digunakan dalam investigasi penyakit coronavirus 2019. CRP dapat digunakan untuk membedakan infeksi berat dan memprediksi *outcome* yang buruk. Peningkatan kadar CRP dilaporkan pada orang yang meninggal, sakit kritis, dan lanjut usia dengan gagal napas yang mendasari respons inflamasi berlebihan dan produksi sitokin yang terlalu aktif (Nori, 2022).

b) Peran

CRP merupakan protein pentamerik yang sintesisnya di organ hati, dengan kadarnya meningkat pertanda sebagai respons terhadap proses inflamasi. CRP

merupakan protein reaktan pada fase akut, terutama dipicu oleh kerja IL-6 pada gen yang berperan untuk transkripsi CRP sepanjang proses inflamasi akut (Nehring et al., 2023).

CRP yang meningkat terus-menerus dapat dilihat pada kondisi peradangan kronis seperti infeksi kronis atau radang sendi seperti rheumatoid arthritis. Ada banyak penyebab peningkatan protein C-reaktif, termasuk kondisi akut dan kronis. Tetapi, meningkatnya kadar CRP paling sering dikaitkan dengan penyebab infeksi (*pathogen-associated molecular pattern recognition*). Trauma juga dapat menyebabkan peningkatan CRP (respon alarm). Peningkatan yang lebih sederhana cenderung dikaitkan dengan spektrum etiologi yang lebih luas, mulai dari gangguan tidur hingga penyakit periodontal (Eschborn & Weitkamp, 2019).

c) Cara Pemeriksaan

Spesimen darah diambil dari sampel darah vena perifer. Puasa tidak diperlukan sebelum pengambilan darah. Tidak ada prosedur khusus yang diperlukan. Komplikasi meliputi keluarnya cairan di tempat penarikan, memar atau nyeri ringan di tempat tersebut, atau sangat jarang, infeksi di tempat pungsi vena. Cairan tubuh lainnya, seperti cairan sinovial. *Immunoassays* dan teknik *laser nephelometry* adalah metode untuk menentukan kadar CRP yang murah, cukup akurat, dan cepat. Untuk menentukan tingkat CRP yang lebih rendah (0,3 hingga 1,0 mg/L), metode CRP sensitivitas tinggi disarankan karena tes deteksi CRP biasa kurang tepat. CRP sensitivitas tinggi hanya menunjukkan proses pengujian yang digunakan, memungkinkan untuk mendeteksi tingkat CRP yang lebih rendah dan bukan diagnosis diferensial yang berbeda atau lebih spesifik (Nehring et al., 2023).

d) Interpretasi dan Makna Klinis.

Nilai lab bervariasi tergantung masing-masing center laboratorium, dan saat ini belum ada standar. Namun, secara umum, hasilnya dilaporkan dalam mg/dL atau mg/L. Penggunaan untuk menilai stratifikasi kemungkinan risiko gangguan jantung, kadar hs-CRP < 1 mg/dL diasumsikan berisiko rendah. Kadar CRP antara 1 mg/dL dan 3 mg/dL dianggap berisiko sedang, dan kadar yang >3 mg/dL dinilai berisiko tinggi untuk perkembangan penyakit sistem kardiovaskular (Johns et al., 2018; Lee et al., 2019).

Interpretasi dari kadar CRP pada pasien COVID-19 cukup bervariasi yang dipengaruhi oleh karakteristik dasar dan nilai dari CRP pada populasi tersebut. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ariani, dkk (2023) mengevaluasi dan mengkategorikan kadar CRP dengan luaran klinis dari pasien dengan COVID-19 di RSUP dr. M. Djamil, Padang. Penelitian tersebut menggunakan nilai CRP < 5mg/L sebagai kadar normal, 5-160 mg/L tinggi, dan >160 mg/L sangat tinggi (Ariani *et al.*, 2023). Sementara itu, penelitian lain yang dilakukan oleh Amano, dkk (2017) menggunakan nilai potong untuk kategori CRP sebagai berikut:

- a) Rendah : < 1mg/dL
- b) Sedang : 1 hingga < 5 mg/dL
- c) Tinggi : 5 hingga < 10 mg/dL
- d) Sangat tinggi : ≥ 10 mg/dL

(Amano *et al.*, 2017)

2.3 Profil NLR dan CRP pada Pasien COVID-19

2.3.1 Profil NLR pada Pasien COVID-19

Pasien COVID-19, terutama pada kasus yang berat, didapatkan kadar NLR yang lebih tinggi dan jumlah leukosit lebih tinggi dengan jumlah limfosit yang rendah. COVID-19 lebih mungkin terjadi pada pria yang lebih tua dibandingkan wanita, dan alasan mengapa kebanyakan kematian pada pria masih terus dilakukan penelitian (C. Huang *et al.*, 2020; Yi *et al.*, 2020). Terdapat beberapa interpretasi klinis terhadap penanda *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) ini. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Forget, dkk (2017) mengevaluasi kategori dari NLR ini. Penelitian tersebut mengidentifikasi bahwa nilai NLR kurang dari 0.78 sebagai NLR rendah, nilai 0.78 hingga 3.53 sebagai NLR normal, dan lebih dari 3.53 sebagai NLR tinggi (Forget *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Li, dkk (2023) melaporkan bahwa kadar CRP berkaitan erat dengan derajat keparahan dan mortalitas terkait COVID-19. Data menunjukkan bahwa pasien dengan CRP yang tinggi memiliki hazard ratio terhadap mortalitas yang lebih tinggi (HR: 1.57 (95% CI 1.30–1.91, $P < 0.0001$)) (Li *et al.*, 2023).

Hampir setengah dari pasien COVID-19 berusia lebih tua, dan laki-laki lebih mudah terinfeksi daripada perempuan, dan laki-laki merupakan persentase yang lebih signifikan dalam distribusi gender pasien COVID-19 sekitar 60% (L. quan Li et al., 2020). Dalam suatu penelitian dilaporkan bahwa secara khusus, setelah 65 tahun, persentase pria (62,5%) pada pasien COVID-19, signifikan lebih tinggi daripada wanita (37,5%). Pada penelitian Belice dkk juga menemukan bahwa NLR secara statistik signifikan dan lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan baik pada pada kelompok geriatri ($p < 0,05$). Peneliti menemukan bahwa rata-rata NLR pria dan wanita berusia 65 tahun ke atas masing-masing adalah $9,1 \pm 0,5$ dan $4,4 \pm 0,8$ (Belice T et al., 2020). Perbedaan NLR menurut jenis kelamin mungkin sebagai akibat dari perbedaan imunologis atau jenis kelamin berdasarkan jenis kelamin (hormon, peran sosial, kromosom seks, variasi anatomi, dll.) (Ortona et al., 2019).

2.3.2 Profil CRP pada Pasien COVID-19

C-reactive protein merupakan protein hati yang diproduksi dalam respons pada peradangan yang memiliki fungsi proteksi pada tubuh terhadap cedera atau infeksi dengan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. Kadar serum CRP dikaitkan dengan fungsi pernapasan dan digunakan untuk memprediksi kegagalan pernapasan. CRP banyak digunakan dalam investigasi COVID-19. CRP yang tinggi menunjukkan tingkat yang bermakna dalam kasus COVID-19; peningkatan yang lebih signifikan dilaporkan dalam bentuk infeksi yang berat, yang berfungsi sebagai penanda infeksi berat. Dalam kasus dengan perjalanan yang berkembang pesat, seperti perburukan kondisi pada pasien dengan infeksi COVID-19, pasien dengan kerusakan paru yang signifikan dan pasien yang meninggal akibat infeksi berat dilaporkan memiliki kadar CRP $>100\text{mg/L}$; dengan demikian, CRP digunakan sebagai penanda prognostik untuk memprediksi perburukan infeksi saat ini dan prognosis yang lebih buruk (Ali, 2020).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Amano, dkk (2017) menggunakan nilai potong untuk kategori CRP dengan kadar rendah ($< 1\text{mg/dL}$), sedang (1 hingga $< 5\text{ mg/dL}$), tinggi (5 hingga $< 10\text{ mg/dL}$) dan sangat tinggi ($\geq 10\text{ mg/dL}$) (Amano *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya yang dilaporkan oleh Toori, dkk (2021) menunjukkan bahwa pasien dengan COVID-19 derajat ringan memiliki kadar NLR yang secara signifikan lebih rendah

dibandingkan dengan pasien derajat berat dengan perbandingan rerata 2.08 (1.83, 2.32) berbanding 9.9 (7.79, 12) ($p < 0.05$) (Toori *et al.*, 2021). Kondisi peradangan kronis memiliki efek merugikan pada kesehatan, berkontribusi pada penuaan biologis, dan dapat menjelaskan bentuk COVID-19 yang parah dan fatal pada populasi lanjut usia. Temuan bahwa tingkat CRP yang lebih tinggi dihubungkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 (Villoteau *et al.*, 2021). Ali membahas bahwa CRP serum yang lebih tinggi terlihat pada dua pertiga pasien dengan COVID-19 berat. Selain itu, CRP secara signifikan kadarnya lebih tinggi pada beberapa kasus yang terinfeksi jika dibandingkan dengan kasus yang tidak berat, dengan tingkat CRP 39,4 mg/L pada kasus pasien COVID-19 yang berat vs. 18,8 mg/L pada kasus ringan (Ali, 2020).