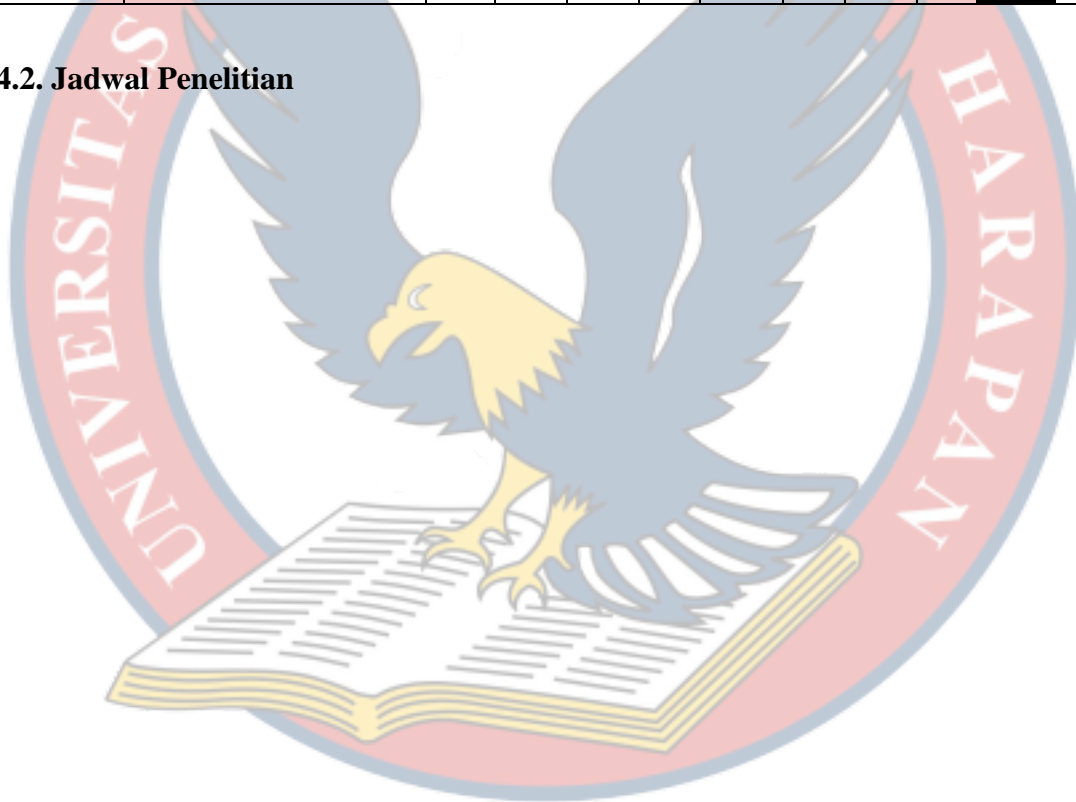


BAB VI
JADWAL PENELITIAN

No	Kegiatan	2020					2021				
		8	9	10	11	12	1	2	3	4	5
1	Penyusunan proposal										
2	Pengesahan dan evaluasi										
3	Pengujian proposal										
4	Pengajuan etik										
5	Pengambilan data										
6	Analisis data										
7	Sidang laporan										

Tabel 4.2. Jadwal Penelitian



BAB VII

HASIL DAN PEMBAHASAN

1.1. Hasil

1.1.1. Karakteristik sampel

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini berjumlah 130 orang. Distribusi sampel penelitian menunjukkan rerata usia adalah 46.01 tahun, dengan umur terendah 17 tahun berjumlah 1 orang, umur tertinggi 65 tahun berjumlah 6 orang dengan jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki (67.7%). Gejala yang tersering adalah demam berjumlah 92 orang (70.8%), diikuti oleh batuk berjumlah 82 orang (63.1%), sesak napas berjumlah 41 orang (31.5%), anosmia berjumlah 31 orang (23.8%), sakit kepala berjumlah 23 orang (17.7%), dan diare berjumlah 19 orang (14.6%).

Rerata Indeks Massa Tubuh sampel adalah 26.49 kg/m^2 , dengan indeks massa tubuh terendah 18.25 kg/m^2 , indeks massa tubuh tertinggi 40.35 kg/m^2 . Indeks Massa Tubuh dibagi menjadi empat kategori yaitu *underweight* sebanyak 1 orang (0.8%), *normoweight* sebanyak 25 orang (19.2%), *overweight* sebanyak 29 orang (22.3%), dan *obesity* sebanyak 75 orang (57.7%).

Rerata tekanan darah sistolik adalah 123.23 dan rerata tekanan darah diastolik adalah 80.65, rerata nadi adalah 88.47, rerata laju napas adalah 19.99, rerata suhu adalah 36.69°C . Rerata saturasi oksigen (SpO_2) adalah 97.59% dengan rerata penggunaan oksigen adalah 3.43 liter/menit. Rerata nilai hemoglobin adalah 14.25g/dl, dan rerata hematokrit 40.89%.

Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata Netrofil Limfosit Rasio (NLR) adalah 3.85. Nilai NLR dibagi menjadi dua kategori yaitu kategori risiko rendah dengan *cutoff point* < 3.13 dengan jumlah 65 orang (50%) dan kategori risiko tinggi dengan *cutoff point* ≥ 3.13 dengan jumlah 65 orang (50%). Nilai terendah NLR adalah 0.71 dan nilai tertinggi NLR adalah 15.10.

Rerata sampel memiliki fungsi hati dan fungsi ginjal yang masih normal. Rerata marker inflamasi lainnya seperti CRP adalah 33.77. Berdasarkan *National Chinese Guidelines*, CRP dibagi menjadi dua kategori yaitu CRP risiko rendah perburukan dengan *cutoff point* $< 40 \text{ mg/l}$ dan CRP risiko tinggi perburukan dengan *cutoff point* $\geq 40 \text{ mg/l}$. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat 91 orang (70%) berisiko rendah untuk terjadinya perburukan, dan 39 orang (30%) berisiko tinggi untuk terjadinya perburukan.

Sampel yang tidak memiliki komorbid berjumlah 19 orang (14.6%), memiliki satu komorbid sebanyak 78 orang (60%), memiliki dua komorbid sebanyak 20 orang (15.4%), memiliki tiga komorbid sebanyak 10 orang (7.7%), dan memiliki empat komorbid sebanyak 3 orang (2.3%). Jenis komorbid terdiri dari Diabetes Mellitus sebanyak 10 orang (7.69%), *Coronary Artery Disease* sebanyak 8 orang (6.15%), hipertensi sebanyak 21 orang (16.15%), *overweight and obesity* sebanyak 104 orang (80%), asma sebanyak 4 orang (3.07%), dislipidemia sebanyak 5 orang (3.84%), Penyakit Paru Obstruktif Kronik, hipertiroid, dan hepatitis B sebanyak 1 orang (0.76%). Hasil penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1. berikut ini.

Tabel 5.1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	n=130	Mean
Umur		46.01 ± 12.24
Jenis kelamin		
- Laki-laki	88 (67.7%)	
- Perempuan	42 (32.3%)	
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)		26.33 ± 4.40
- <i>Underweight</i>	1 (0.8%)	
- <i>Normoweight</i>	25 (19.2%)	
- <i>Overweight</i>	29 (22.3%)	
- <i>Obesity</i>	75 (57.7%)	
Tekanan darah sistol		123.23 ± 13.86
Tekanan darah diastol		80.65 ± 9.48
Nadi		88.47 ± 12.47
Laju napas		19.99 ± 1.97
Suhu		36.69 ± 702
SpO ₂		97.59 ± 2.37
SupplO ₂		3.73 ± 2.55
Hb		14.25 ± 1.63
Ht		40.89 ± 4.91

RBC		5.22 ± 3.11
WBC		6.56 ± 2.19
Diff count		
- Basofil	0.11 ± 0.31	
- Eosinofil	0.75 ± 1.32	
- Netrofil batang	2.44 ± 1.20	
- Netrofil segmen	65.22 ± 11.53	
- Total Netrofil	67.65 ± 11.58	
- Limfosit	23.41 ± 10.08	
- Monosit	8.11 ± 3.10	
Trombosit		
NLR		225192.31 ± 72209.43
- NLR < 3.13	65 (50%)	3.85 ± 2.67
- NLR ≥ 3.13	65 (50%)	
SGOT		32.09 ± 18.09
SGPT		35.06 ± 22.73
Ureum		23.06 ± 9.51
Kreatinin		0.89 ± 0.25
EGFR		95.02 ± 21.08
<i>C-Reactive Protein</i>		33.77 ± 44.11
- CRP < 40	91 (70%)	
- CRP ≥ 40	39 (30%)	
Jumlah komorbid		
- 0	19 (14.6%)	
- 1	78 (60%)	
- 2	20 (15.4%)	
- 3	10 (7.7%)	
- 4	3 (2.3%)	
Jenis komorbid		
- Diabetes	10 (7.69%)	
- CAD	8 (6.15%)	

- Hipertensi	21 (16.15%)
- <i>Overweight + Obesity</i>	104 (80%)
- Asma	4 (3.07%)
- PPOK	1 (0.76%)
- Hipertiroid	1 (0.76%)
- Hepatitis B	1 (0.76%)
- Dislipidemia	5 (3.84%)
Gejala	
- Demam	92 (70.8%)
- Sakit kepala	23 (17.7%)
- Batuk	82 (63.1%)
- Anosmia	31 (23.8%)
- Diare	19 (14.6%)
- Sesak napas	41 (31.5%)

Indeks Massa Tubuh dikategorikan menjadi dua yaitu *underweight-normal* dan *overweight-obesity*. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat 26 orang (20%) memiliki indeks massa tubuh *underweight-normal*, dan 104 orang (80%) memiliki indeks massa tubuh *overweight-obesity*. Hasil penelitian ini dapat dilihat pada tabel 5.2. di bawah ini.

Tabel 5.2. Kategori Indeks Massa Tubuh

	Frekuensi	Persentase (%)
Underweight-Normal	26	20%
Over-Obese	104	80%
Total	130	100%

Netrofil Limfosit Rasio dibagi menjadi dua kategori yaitu NLR kurang dari 3.13 yang diartikan sebagai risiko rendah untuk perburukan penyakit, dan NLR lebih dan sama dengan 3.13 yang diartikan sebagai risiko tinggi untuk perburukan penyakit. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat 65 orang (50%) memiliki NLR kurang dari 3.13, dan 65 orang

lainnya (50%) memiliki NLR lebih dan sama dengan 3.13. Hasil penelitian ini dapat dilihat pada tabel 5.3. di bawah ini.

Tabel 5.3. Kategori Netrofil Limfosit Rasio

	Frekuensi	Persentase (%)
NLR < 3.13	65	50
NLR ≥ 3.13	65	50
Total	130	100

Berdasarkan *Chinese Guidelines*, *C-Reactive Protein* dibagi menjadi dua kategori yaitu CRP kurang dari 40 diartikan risiko rendah perburukan penyakit, dan CRP lebih dan sama dengan 40 diartikan risiko tinggi perburukan penyakit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa 91 orang (70%) memiliki CRP kurang dari 40, dan 39 orang (30%) memiliki CRP lebih dan sama dengan 40. Hasil penelitian ini dapat dilihat pada tabel 5.4. di bawah ini.

Tabel 5.4. Kategori *C-Reactive Protein*

	Frekuensi	Persentase (%)
CRP < 40	91	70
CRP ≥ 40	39	30
Total	130	100

Jumlah komorbid dikelompokkan menjadi dua kategori yaitu jumlah komorbid kurang dan sama dengan satu, dan jumlah komorbid lebih dari satu. Hasil penelitian ini menunjukkan ada 97 orang (74.6%) memiliki jumlah komorbid kurang dan sama dengan satu, sedangkan 33 orang (25.4%) memiliki jumlah komorbid lebih dari satu. Hasil penelitian ini ditunjukkan pada tabel 5.5. di bawah ini.

1.1.2. Hubungan bivariat antara faktor risiko dan penanda prognostik dengan Netrofil Limfosit Rasio

Penelitian ini akan mengulas hubungan antara faktor risiko usia, CRP, dan IMT terhadap NLR.

1.1.2.1. Hubungan antara usia dan Netrofil Limfosit Rasio

Hubungan antara usia dan NLR, merupakan korelasi numerik dengan numerik sehingga pemilihan ujinya dengan *Pearson's R* atau dengan *Spearman Correlation*. Sebelum menentukan uji korelasi dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil menunjukkan bahwa distribusi usia dan NLR tidak normal sehingga pemilihan uji korelasi menggunakan *Spearman Correlation*.

Hubungan antara usia dan NLR menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan dengan kekuatan hubungan (r) lemah dan berpola positif antara usia dan NLR ($p = 0.00$; koefisien korelasi [r] = 0.30) artinya semakin bertambah usia maka NLR akan semakin tinggi (tabel 5.5.)

Tabel 5.5. Hubungan antara usia dan NLR

			USIA	NLR
Spearman's rho	USIA	Correlation Coefficient	1.000	.305**
		Sig. (1-tailed)	.	.000
		N	130	130
	NLR	Correlation Coefficient	.305**	1.000
		Sig. (1-tailed)	.000	.
		N	130	130

** . Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed).

1.1.2.2. Hubungan antara C-Reactive Protein dengan Netrofil Limfosit Rasio

Hubungan antara *C-Reactive Protein* dan Netrofil Limfosit Rasio, menunjukkan jumlah sampel dengan nilai *cut-off point* kurang dari 40 dan memiliki NLR risiko rendah (< 3.13) sebanyak 58 orang (63.7%), sedangkan yang memiliki NLR risiko tinggi (≥ 3.13) sebanyak 33 orang (36.3%). Nilai *cut-off point* lebih dari atau sama dengan 40 dan memiliki NLR

risiko rendah (< 3.13) sebanyak 7 orang (17.9%), sedangkan yang memiliki NLR risiko tinggi (≥ 3.13) sebanyak 32 orang (82.1%). Hasil penelitian dilihat pada tabel 5.6. dibawah ini. Terdapat hubungan yang signifikan antara CRP dan NLR ($p = 0.00$; 95% CI = 3.19-20.21). Nilai *Odds Ratio* adalah 8.03 (95% CI: 3.19-20.21) artinya subyek yang memiliki CRP kurang dari 40 memiliki peluang 8.03 kali lebih banyak untuk memiliki NLR risiko rendah (< 3.13) dibanding dengan subyek yang memiliki CRP lebih dari atau sama dengan 40.

Tabel 5.6. Hubungan antara CRP dan NLR

C- Reactive Protein	NLR		Total	P Value	95% CI
	Risiko Rendah (< 3.13)	Risiko Tinggi (≥ 3.13)			
< 40	58 (63.7%)	33 (36.3%)	91 (100%)	0.00	3.19-20.21
≥ 40	7 (17.9%)	32 (82.1%)	39 (100%)		
Total	65 (50%)	65 (50%)	130 (100%)		

1.1.2.3. Hubungan antara Indeks Massa Tubuh dan Netrofil Limfosit Rasio

Hubungan antara IMT dan NLR, menunjukkan sampel dengan IMT *underweight-normoweight* memiliki NLR risiko rendah sebanyak 19 orang (73.1%), dan NLR risiko tinggi sebanyak 7 orang (26.9%) sedangkan sampel dengan IMT *overweight-obese* memiliki NLR risiko rendah sebanyak 46 orang (44.2%) dan NLR risiko tinggi sebanyak 58 orang (55.8%). Terdapat hubungan yang signifikan antara IMT dan NLR ($p = 0.01$; 95% CI = 1.32-8.84). Hasil penelitian terdapat pada tabel 5.7. dibawah ini.

Tabel 5.7. Hubungan antara Indeks Massa Tubuh dengan Netrofil Limfosit Rasio

IMT	NLR		Total	P Value	95% CI
	Risiko rendah (<3.13)	Risiko tinggi (≥ 3.13)			
Underweight - Normal	19 (73.1%)	7 (26.9%)	26 (100%)	0.01	1.32-8.84
Overweight - Obesitas	46 (44.2%)	58 (55.8%)	104 (100%)		
Total	65 (50%)	65 (50%)	130 (100%)		

1.1.3. Hubungan multivariat antara faktor-faktor risiko dengan Netrofil Limfosit Rasio

Uji normalitas dilakukan antara variabel usia, jenis kelamin, jumlah komorbid, CRP, dan IMT terhadap NLR. Setelah itu, dilakukan hubungan bivariat antara masing-masing faktor risiko terhadap NLR. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua faktor risiko menunjukkan hubungan bermakna, kecuali jenis kelamin. Kemudian dilakukan perhitungan hubungan multivariat antara faktor risiko usia, jumlah komorbid, CRP, dan IMT terhadap NLR. Hasil perhitungan hubungan multivariat menunjukkan hanya variabel CRP yang memiliki hubungan signifikan dengan NLR yang ditunjukkan pada tabel 5.8. di bawah ini.

Tabel 5.8. Hubungan multivariat antara faktor risiko dengan Netrofil Limfosit Rasio

		Variables in the Equation					
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	kategorikusia	.689	.428	2.595	1	.107	1.992
	SEX(1)	.047	.430	.012	1	.913	1.048
	IMT (Binned)	.792	.527	2.253	1	.133	2.207
	CRP (Binned)	1.745	.505	11.936	1	.001	5.725
	JUMLAH KOMORBID (Binned)	.162	.481	.114	1	.736	1.176
	Constant	-4.320	1.174	13.547	1	.000	.013

a. Variable(s) entered on step 1: kategorikusia, SEX, IMT (Binned), CRP (Binned), JUMLAH KOMORBID (Binned).

1.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil pada tabel demografi (tabel 5.1.) menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak terkena COVID-19 dibandingkan perempuan, hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Guan dan Onder di Cina dan Italia pada tahun 2020.^{54,55} Penelitian ini menunjukkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena COVID-19 daripada perempuan karena kemungkinan reseptor ACE-2 lebih banyak pada laki-laki.

Indeks massa tubuh pada penelitian ini menunjukkan bahwa obesitas menempati porsi terbanyak, hal ini ditunjukkan dari penelitian yang dilakukan oleh Kulapong

Jayanama dkk.⁵⁶ di Thailand tahun 2021. Penelitian Kulapong menunjukkan bahwa dari 147 sampel terdapat 17.7% *overweight* dan 31.3% obesitas.

Gejala terbanyak pada penelitian ini adalah demam, diikuti oleh batuk dan sesak napas. Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Yousef A. dkk.⁵⁸, demam menempati urutan tertinggi diikuti oleh batuk dan *fatigue*. Penelitian yang dilakukan oleh Anne S dkk.⁵⁷ pada tahun 2021 menunjukkan gejala terbanyak adalah *fatigue*, diikuti oleh batuk dan hiposmia/hypogeusia. Demam yang menjadi keluhan utama terbanyak pada penelitian ini sangat mungkin disebabkan oleh rerata NLR 3.85 yang artinya sudah terjadi hiperinflamasi pada saat pasien datang berobat.

Hubungan antara usia dengan Netrofil Limfosit Rasio menunjukkan hasil yang signifikan karena pada penelitian ini sebagian besar sampel berusia kurang lebih 46 tahun yang diketahui bahwa pada usia ini masih memiliki sistem imunitas yang baik. Penelitian menunjukkan bahwa usia 65 tahun, proses penuaan dini sudah dimulai sehingga pada usia ini terdapat penurunan sistem imunitas tubuh.⁶³

Hubungan antara *C-Reactive Protein* dan Netrofil Limfosit Rasio pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Seyed dkk. pada tahun 2020 di Tehran menunjukkan bahwa NLR memiliki korelasi positif dengan CRP. *C-Reactive Protein* adalah suatu fase akut protein yang bertanggung jawab untuk membersihkan patogen melalui pengikatan patogen dan meningkatkan proses eliminasi oleh sel-sel fagosit. Semakin tinggi inflamasi, maka nilai CRP akan semakin meningkat.⁶⁰ Nilai CRP meningkat minimal (10-20 µg/ml) pada infeksi COVID-19 dapat digunakan sebagai indikator infeksi ringan, sedangkan peningkatan CRP (>100 µg/ml) menunjukkan kerusakan jaringan yang hebat sebagai akibat dari badai sitokin, koagulasi abnormal, dan kerusakan banyak organ. Kadar CRP dan NLR yang tinggi bisa mengakibatkan prognosis buruk bagi kehidupan.⁶⁸

Netrofil Limfosit Rasio adalah penanda yang sangat luas digunakan sebagai indikator prognosis dan penanda yang bisa mempengaruhi progresivitas pneumonia. Netrofil adalah komponen mayoritas dari leukosit yang bisa membunuh patogen dengan melepaskan *reactive oxygen species* dan menginduksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, TNF α , dan IFN- γ .⁶¹

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara Indeks Massa Tubuh dengan Netrofil Limfosit Rasio pada COVID-19. Penelitian yang dilakukan oleh Murat dkk.⁶² pada tahun 2015 di Turki memperlihatkan hasil signifikan hubungan antara obesitas dengan NLR. Obesitas sendiri sudah merupakan suatu keadaan inflamasi kronik yang ditandai dengan meningkatnya *interleukin 6* (IL-6), adipokin, dan sitokin proinflamasi (TNF- α , interferon). Pada penyandang obesitas terdapat peningkatan jumlah dan ekspresi reseptor ACE-2 sehingga virus SARS-COV-2 dengan mudah dapat masuk ke dalam sel sehingga menimbulkan proses inflamasi. Kombinasi antara obesitas dengan pneumonia akan menimbulkan reaksi hiperinflamasi yang ditandai dengan meningkatnya NLR.

Telah diketahui bahwa pada obesitas terjadi penumpukan sel-sel adiposa. Semakin banyak sel adiposa, maka semakin banyak jumlah reseptor ACE-2 dalam sel tersebut sehingga semakin tinggi muatan virus pada tubuh manusia. Muatan virus yang banyak akan menginfeksi sel limfosit sehingga jumlah limfosit menurun dan mengakibatkan Netrofil Limfosit Rasio meningkat.

Penekanan limfosit oleh virus SARS-COV-2 dilakukan melalui empat mekanisme yaitu virus dapat secara langsung menginfeksi sel limfosit menyebabkan kematian pada sel tersebut, virus dapat menghancurkan sistem organ limfatik dan menyebabkan kerusakan langsung pada beberapa organ seperti timus dan limpa, sitokin pro-inflamasi dapat mengganggu, dan menyebabkan apoptosis limfosit. Penelitian dasar mengkonfirmasi bahwa faktor nekrosis tumor (TNF) α , interleukin (IL) -6, dan sitokin proinflamasi lainnya dapat menyebabkan defisiensi limfosit, dan kondisi asidosis (peningkatan asam laktat) akan menekan proliferasi limfosit.

Berdasarkan hasil perhitungan tabel multivariat, dapat diketahui bahwa CRP adalah satu-satunya variabel yang memiliki hubungan signifikan terhadap NLR. Penelitian yang dilakukan oleh Yan Yufei dkk. di Wuhan, China pada tahun 2020 dengan metode analisis regresi logistik menunjukkan bahwa CRP, NLR, dan limfosit menjadi penanda yang bermakna untuk melihat severitas COVID-19, sehingga disarankan untuk menggunakan kombinasi NLR dan CRP sebagai penanda performa diagnostik pada pasien COVID-19.⁶⁷

BAB VIII

KESIMPULAN DAN SARAN

1.1. Kesimpulan

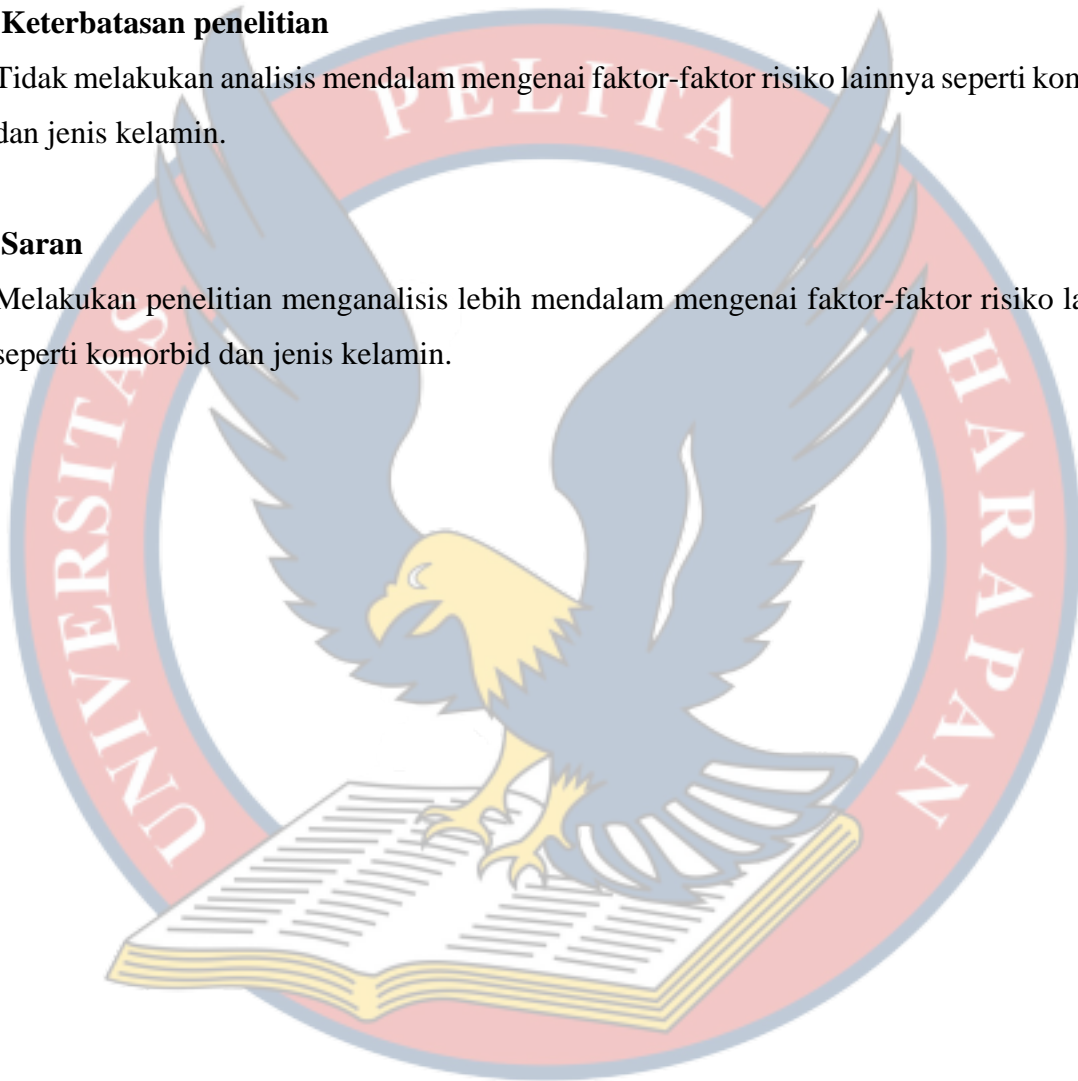
Terdapat hubungan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Neutrofil-Limfosit Ratio pada pasien terkonfirmasi COVID-19 bergejala ringan-sedang.

1.2. Keterbatasan penelitian

Tidak melakukan analisis mendalam mengenai faktor-faktor risiko lainnya seperti komorbid dan jenis kelamin.

1.3. Saran

Melakukan penelitian menganalisis lebih mendalam mengenai faktor-faktor risiko lainnya seperti komorbid dan jenis kelamin.



BAB IX

DAFTAR PUSTAKA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Zang Li, Fan G, etc. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 24 Jan 2020.
2. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1. Januari 21, 2020.
3. Media K. Jadi Pandemi Global, Ini Daftar 121 Negara dan Wilayah yang Konfirmasi Kasus Virus Corona Halaman all - Kompas.com [Internet]. KOMPAS.com. 2020 [cited 30 June 2020]. Available from: <https://www.kompas.com/tren/read/2020/03/12/074100165/jadi-pandemi-global-ini-daftar-121-negara-dan-wilayah-yang-konfirmasi-kasus?page=all>
4. John Hopkins University. Wuhan Coronavirus (2019-nCoV) Global Cases (by John Hopkins CSSE). [Homepage on The Internet]. Cited Jan 28th 2020. Available on: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. (Jan 2020)
5. COVID-19 situation update worldwide, as of 8 May 2020 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cited 9 May 2020]. Dapat diakses dari: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
6. COVID-19 G. Beranda | Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 [Internet]. covid19.go.id. 2020 [cited 30 June 2020]. Available from: <https://covid19.go.id/>
7. Statistik Perkembangan COVID-19 Indonesia [Internet]. Bnpbinacovid19.hub.arcgis.com. 2020 [cited 9 May 2020]. Dapat diakses dari: <https://bnpbinacovid19.hub.arcgis.com/datasets/statistik-perkembangan-covid19-indonesia>
8. Wang Z, Qiang W, Ke H. *A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention*. Hubei Science and Technology Press. China; 2020.
9. Fehr AR, Perlman S. Coronavirus: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015 ; 1282: 1– 23.
10. Korsman SNJ, van Zyl GU, Nutt L, Andersson MI, Presier W. *Virology*. Chins: Churchill Livingstone Elsevier; 2012
11. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020;24:91-98.
12. Burhan E, Isbaniah F, Susanto A, Aditama T, Soedarsono S, Sartono T et al. *Pneumonia COVID-19*. 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.
13. Mason R. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*. 2020;55(4):2000607.
14. Burhan E, Isbaniah F, Susanto A, Aditama T, Soedarsono S, Sartono T et al. *Pneumonia COVID-19*. 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020. p
15. Sp.P d, Wahyuni, Sp.P d, Widysanto, Sp.P, TTS, FAPSR D, Siahaan Sp.P d, Simanjuntak, Sp.P d, Sutanto, SpP (K), FISR d. *COVID-19*. 1st ed. Tangerang: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan Rumah Sakit Siloam; 2020.
16. Burhan E, Isbaniah F, Susanto A, Aditama T, Soedarsono S, Sartono T et al. *Pneumonia COVID-19*. 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.
17. EMCrit A, Farkas J. *PulmCrit: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR): Free upgrade to your WBC* [Internet]. EMCrit Project. 2020 [cited 30 June 2020]. Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>

18. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106504.
19. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6-e12.
20. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6-e12.
21. Lagunas-Rangel F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;.
22. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types?. *Frontiers in Physiology*. 2018;9.
23. Lymphocytopenia - Blood Disorders - MSD Manual Consumer Version [Internet]. MSD Manual Consumer Version. 2020 [cited 30 June 2020]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/home/blood-disorders/white-blood-cell-disorders/lymphocytopenia>
24. Clerc, Isabelle. (2020). Re: Why in Covid-19 infection The lymphocyte decrease in contrast with other viral infection?. Retrieved from: https://www.researchgate.net/post/Why_in_Covid-19_infection_The_lymphocyte_decrease_in_contrast_with_other_viral_infection/5eb07f73b4c8af08f4700031/citation/download.
25. Galani I, Andreakos E. Neutrophils in viral infections: Current concepts and caveats. *Journal of Leukocyte Biology*. 2015;98(4):557-564.
26. Drescher B, Bai F. Neutrophil in viral infections, friend or foe?. *Virus Research*. 2013;171(1):1-7.
27. Sattar N, McInnes I, McMurray J. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;.
28. Green WD, Beck MA. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:S406-S409.
29. BUKU PDPI PNEUMONIA COVID-19 Halaman 26-35
30. Long B, Brady W, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1504-1507.
31. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1549.e3-1549.e7.
32. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman kesiapsiagaan menghadapi infeksi Novel Coronavirus (2019-nCoV). Kemenkes RI; Jakarta: 2020.
33. WHO. Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV). [Serial on The Internet]. Cited Feb 3rd 2020. Available on:([https://www.who.int/publicationsdetail/globalsurveillance-for-human-infection-withnovelcoronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publicationsdetail/globalsurveillance-for-human-infection-withnovelcoronavirus-(2019-ncov))) (Jan 31th 2020)
34. Verity R, Okell L, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(6):669-677.

35. Noncommunicable diseases: Risk factors [Internet]. Who.int. 2020 [cited 7 November 2020]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors>
36. Qingxian C., Fengjuan C., Fang L. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Lancet*. 2020 doi: 10.2139/ssrn.3556658. Advance Access published on April 1, 2020. [CrossRef] [Google Scholar]
37. Radwan K. SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus infection and the gastrointestinal tract. *Medycyna Faktów*. 2020;13(1):36-42.
38. Obesity [Internet]. Who.int. 2020 [cited 7 November 2020]. Available from: [https://www.who.int/westernpacific/health-topics/obesity#:~:text=Body%20mass%20index%20\(BMI\)%20is,equal%20to%2025%20is%20overweight](https://www.who.int/westernpacific/health-topics/obesity#:~:text=Body%20mass%20index%20(BMI)%20is,equal%20to%2025%20is%20overweight)
39. Tamara A, Tahapary D. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):655-659.
40. Burhan E, Isbaniah F, Susanto A, Aditama T, Soedarsono S, Sartono T et al. *Pneumonia COVID-19*. 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.
41. Dahlan M. *Metode MSD*. 1st ed. Jakarta: Sopiudinstore.com; 2020.
42. Sanchis-Gomar F, Lavie C, Mehra M, Henry B, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(7):1445-1453.
43. Dorland. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 32e. Elsevier. 2011.
44. Agusti A, Chelli B, Chen R, Griner G, Frith P, Halpin D et al. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2019:4-21.
45. Amalakuan B, Maselli DJ, Martinez-Garcia MA. Update in bronchiectasis 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 1155-61.
46. Liu Y, Dai M, Bi Y, Xu M, Xu Y, Li M et al. Active Smoking, Passive Smoking, and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Population-Based Study in China. *Journal of Epidemiology*. 2013;23(2):115-121.
47. Lilly LS. *Pathophysiology of heart disease: A collaborative project of medical students and faculty: Fifth edition*. Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty: Fifth Edition. 2013.
48. About Stroke [Internet]. www.stroke.org. 2020 [cited 7 November 2020]. Available from: <https://www.stroke.org/en/about-stroke>
49. Apa itu Penyakit Jantung Koroner ? - Direktorat P2PTM [Internet]. Direktorat P2PTM. 2020 [cited 7 November 2020]. Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/hipertensi-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/apa-itu-penyakit-jantung-koroner>
50. Definition of age | Dictionary.com [Internet]. www.dictionary.com. 2020 [cited 7 November 2020]. Available from: <https://www.dictionary.com/browse/age>
51. Liu et al, 2020. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021584
52. Kruglikov IL, Schere PE. The role of adipocytes and adipocytelike cells in the severity of COVID-19 infections [published online ahead of print April 27, 2020]. *Obesity (Silver Spring)*, <https://doi.org/10.1002/oby.22856>.

53. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, Guo F, Zhao H, Gao R (2020) A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin Infect Dis. Preprints*. doi: 10.1093/cid/ciaa247.
54. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-1720.
55. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;.
56. Jayanama K, Srichatrapimuk S, Thammavaranucupt K, Kirdlarp S, Suppadungsuk S, Wongsinin T et al. The association between body mass index and severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A cohort study. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0247023.
57. Schneider A, Kirsten H, Lordick F, Lordick F, Lübbert C, von Braun A. Covid-19 in outpatients—Is fever a useful indicator for SARS-CoV-2 infection?. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0246312.
58. HOSAMIRUDSARI H, ALIMOHAMADI Y, SEPANDI M, TAGHDIR M. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [Internet]. PubMed Central (PMC). 2021 [cited 7 May 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7595075/>
59. Kim J, Crimmins E. How does age affect personal and social reactions to COVID-19: Results from the national Understanding America Study. *PLOS ONE*. 2020;15(11):e0241950.
60. Ahmadi N, Dawood S, Nasab M, Mardani R, Azadani H, Zali F et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic markers in mild versus severe COVID-19 patients [Internet]. PubMed Central (PMC). 2020 [cited 7 May 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682970/>
61. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1).
62. Aydın M. Neutrophil lymphocyte ratio in obese adolescents. *Northern Clinics of Istanbul*. 2015;.
63. Overview of Aging - Older People's Health Issues - MSD Manual Consumer Version [Internet]. MSD Manual Consumer Version. 2019 [cited 7 May 2021]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/home/older-people%20%E2%80%99s-health-issues/the-aging-body/overview-of-aging>
64. Wang J, Zhou X, Liu Y, Li Z, Li X. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0176008.
65. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2014;29(6):437-443.
66. Tahir Belice A. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19 [Internet]. PubMed Central (PMC). 2021 [cited 7 May 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340610/>
67. Yufei Y, Mingli L, Xuejiao L, Xuemei D, Yiming J, Qin Q et al. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2020;80(7):536-540.

68. Potempa L, Rajab I, Hart P, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(2):561-563.



BAB X

LAMPIRAN

8.1. Data Demografik

Nama	
Jenis Kelamin	
Usia	
Alamat	
Tempat Tanggal Lahir	
Pekerjaan	
Jumlah komorbid	
Jenis komorbid	1. Asma (Y/T) 2. Stroke (Y/T) 3. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (Y/T) 4. Kanker (Y/T) 5. Bronkiektasis (Y/T) 6. Obat-obatan kemoterapi (Y/T) 7. Penyakit Jantung Koroner (Y/T) 8. Tuberkulosis (Y/T)
Tinggi Badan	
Berat Badan	
Indeks Massa Tubuh	
Tekanan Darah	Sistolik: Diastolik:
Nadi	
Laju respirasi	
Hb	
Ht	
Eritrosit	
WBC	
Basofil	
Eosinofil	
Netrofil Batang	
Netrofil Segmen	
Limfosit	
Monosit	
Netrofil-Limfosit Ratio	
C-Reactive Protein	