

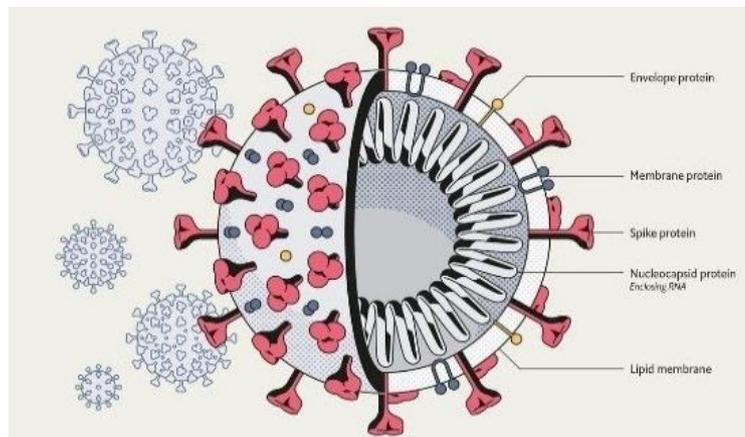
## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. COVID-19

COVID-19 adalah infeksi virus yang sangat menular dan patogen yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), pertama kali muncul di Wuhan, Cina dan menyebabkan pandemi diseluruh dunia. Coronavirus termasuk dalam famili Coronaviridae dalam ordo Nidovirales, yang juga menjadi penyebab *Severe acute respiratory syndrome* (SARS) di China pada tahun 2002 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) di Timur Tengah pada tahun 2012 (Shereen *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 80% mirip dengan SARS-CoV, dan menyerang sel-sel saluran pernapasan yang terletak di antara alveoli dengan mengikat reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Tingkat kematian COVID-19 lebih rendah daripada SARS dan MERS. Namun, Covid-19 lebih mematikan daripada flu musiman. Pasien lanjut usia dan mereka dengan kondisi medis kronis berada pada peningkatan risiko sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan kegagalan beberapa organ, seringkali mengakibatkan kematian (Terpos *et al.*, 2020).



Sumber : Bregmann, C. C. & Robert H.S., 2020

Gambar 2.1 Struktur Coronavirus

#### a. Epidemiologi

Hingga 1 Juli 2022, jumlah kasus infeksi COVID-19 terkonfirmasi mencapai 545.226.550 kasus, termasuk 6.334.728 kasus kematian telah dilaporkan kepada WHO. COVID-19 pertama kali dilaporkan muncul di

Wuhan, Cina. Namun hingga sekarang virus ini telah menyebar hingga ke seluruh dunia. Negara dengan jumlah kasus terbanyak adalah Amerika Serikat, dengan jumlah kasus sebanyak 86.433.723 dan termasuk 1.007.644 kasus kematian (WHO, 2022).

Pada 2 Maret 2020, dilaporkan kasus pertama di Indonesia yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia. Saat ini Indonesia menempati urutan ke 19 dengan jumlah kasus sebanyak 6.090.509 termasuk kasus kematian sebanyak 156.740 (WHO, 2022).

Berdasarkan data yang ada, usia pasien yang terinfeksi COVID-19 berkisar antara 30 hingga 89 tahun. Menurut laporan dari 138 kasus di Kota Wuhan, pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 berusia 37 hingga 78 tahun, usia rata-rata 56 tahun (42-68 tahun) tetapi pasien yang mendapatkan perawatan intensif berusia lebih tua dengan rata-rata usia tahun (57-78 tahun) dibandingkan dengan pasien non-ICU (37-62 tahun) dan 54,3% pasien merupakan laki-laki (Wang *et al.*, 2020).

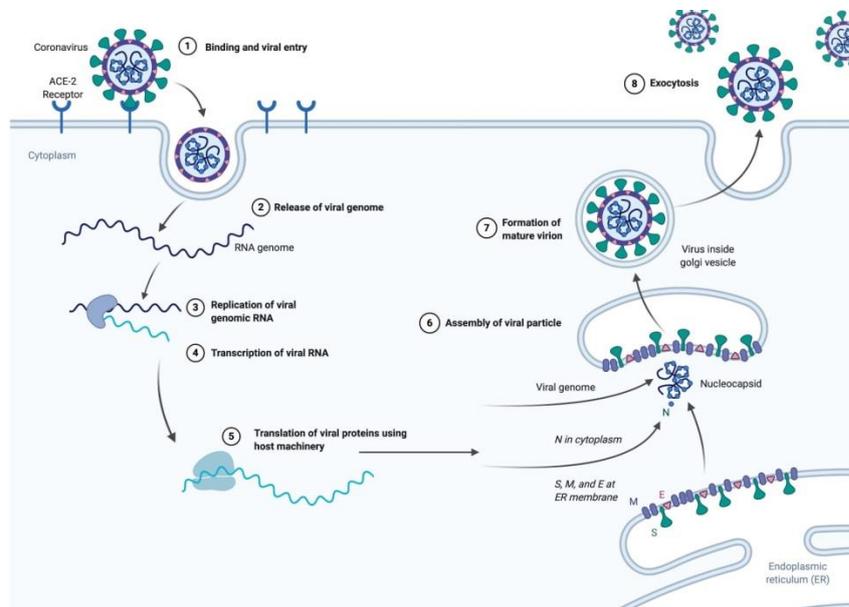
b. Etiologi

Coronavirus adalah virus yang berkapsul, tidak bersegmen, dan merupakan virus RNA strain tunggal positif. Famili Coronaviridae dibagi menjadi dua subfamili yang dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genomiknya. Sub kelompok dari keluarga coronavirus adalah alpha ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) dan delta ( $\delta$ ) coronavirus. Di antara mereka, alpha dan beta coronavirus menginfeksi mamalia, gamma coronavirus menginfeksi spesies unggas, dan delta coronavirus menginfeksi spesies mamalia dan unggas (Li, 2016).

Pada awalnya diketahui bahwa SARS-CoV-2 mungkin memiliki kemiripan dengan SARS dan MERS. Namun dari hasil penelitian isolasi genom pada 10 pasien, ditemukan kemiripan yang tinggi hingga 99% yang menunjukkan virus baru dan menunjukkan 88% kesamaan dengan *batderived severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronaviruses*, bat-SL-CoVZC45 dan bat-SL-CoVZXC21. Analisis filogenetik menunjukkan bahwa COVID-19 adalah bagian dari subgenus Sarbecovirus dan genus Beta coronavirus (Lu *et al.*, 2020).

### c. Patogenesis

Pada manusia, infeksi SARS-CoV-2 menyerang sel-sel saluran pernapasan yang terletak di antara alveoli. SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang terdiri dari empat struktur protein yaitu protein inti (N) yang mengandung materi genetik virus (RNA) yang berperan penting dalam replikasi, protein Spike (S) berperan dalam proses pengikatan reseptor pada sel hospes (ACE2), protein membran (M) dan envelope protein (E) bersama-sama memainkan peran penting dalam perakitan virus. SARS-CoV-2 ditularkan melalui droplet saat orang yang terinfeksi batuk dan bersin sehingga virus dapat masuk ke dalam tubuh melalui selaput lendir mata, hidung, dan mulut (Liu *et al.*, 2020).



Sumber : King, J., & Sunberg, E., 2020

Gambar 2.2 Replikasi Coronavirus

Untuk menginfeksi manusia, protein virus S akan berikatan dengan reseptor ACE2 pada membran plasma sel manusia. Di dalam sel, virus menggandakan materi genetik dan protein yang diperlukan dan membentuk virion baru pada permukaan sel. Mirip dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga bahwa setelah masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dilepaskan ke dalam. Kemudian semua genom virus akan mulai bereplikasi. Glikoprotein yang terdapat pada selubung virus yang baru terbentuk memasuki membran retikulum endoplasma atau sel Golgi. Genom RNA dan protein nukleokapsid akan tersusun dan membentuk nukleokapsid. Partikel

virus akan berkembang di retikulum endoplasma dan sel Golgi. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan menyatu dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus baru (Wit *et al.*, 2016).

Masa inkubasi COVID-19 adalah 3 sampai 14 hari. Ditandai dengan kadar sel darah putih dan limfosit yang tetap normal atau sedikit berkurang, dan pasien tidak mengalami gejala. Virus kemudian mulai menyebar melalui aliran darah, terutama ke organ yang mengekspresikan ACE2, dan pasien mulai mengalami gejala ringan. Empat sampai tujuh hari setelah timbulnya gejala, kondisi pasien mulai memburuk, dimanifestasikan oleh munculnya dispnea, penurunan limfosit, dan lesi paru yang memburuk. Jika tahap ini tidak teratasi, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), sepsis, dan komplikasi lainnya dapat terjadi. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas 70 tahun), komorbiditas seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, dan obesitas (Gennaro *et al.*, 2020).

d. Penularan

SARS-CoV-2 dapat menyebar baik melalui cara langsung (droplet dan penularan dari manusia ke manusia) dan melalui kontak tidak langsung (benda yang terkontaminasi dan penularan melalui udara). Penyebaran SARS-CoV-2 dari orang ke orang seharusnya terjadi terutama melalui droplet pernapasan, ketika seorang pasien batuk, bersin, atau bahkan berbicara. (Santarpia, J. L., *et al.*, 2020).

COVID-19 dapat terjadi jika seseorang menyentuh permukaan yang terkontaminasi SARS-CoV-2, kemudian tangan bersentuhan langsung dengan selaput lendir seperti mata, hidung, atau mulut. Oleh karena itu, dianjurkan untuk mencuci tangan dengan sabun dan air atau hand sanitizer yang cukup. (McIntosh, 2020).

e. Manifestasi Klinis

Spektrum klinis COVID-19 beragam, mulai dari tanpa gejala hingga kondisi klinis yang ditandai dengan gagal napas akut yang memerlukan ventilasi mekanis dan dukungan unit perawatan intensif (ICU). Ada beberapa gejala klinis yang sama antara infeksi SARS-CoV-2 dengan infeksi beta-coronavirus sebelumnya, yaitu SARS dan MERS. Beberapa kesamaan ini

termasuk demam, batuk kering, dan opasitas pada rontgen dada (Huang *et al.*, 2020).

Dalam memfasilitasi aplikasi terapeutik dan evaluasi terhadap respon pengobatan, fase klinis perjalanan penyakit COVID-19 dibagi menjadi 3 tingkatan keparahan. Pembagian tersebut didasarkan pada perbedaan temuan klinis dan respon terhadap pengobatan (Grace, 2020).

1) Stadium I (ringan) - infeksi awal

Tahap awal terjadi pada saat implantasi dan awal pembentukan penyakit. Bagi kebanyakan orang, ini melibatkan masa inkubasi yang terkait dengan gejala ringan dan seringkali tidak spesifik seperti malaise, demam, dan batuk kering (Grace, 2020).

2) Stadium II (sedang)

Pada tahap kedua, penyakit paru-paru terjadi karena replikasi virus dan peradangan lokal di paru-paru. Selama periode ini, pasien datang dengan gejala batuk, demam, dan kemungkinan hipoksia. Rontgen dada atau CT menunjukkan infiltrat atau kekeruhan bilateral. Pemeriksaan tes darah menunjukkan adanya penurunan jumlah limfosit (Wu *et al.*, 2020).

3) Stadium III (berat) - peradangan sistemik

Beberapa pasien dengan COVID-19 akan berkembang ke stadium tiga, yang merupakan stadium yang paling parah dan muncul sebagai sindrom inflamasi sistemik ekstrapulmoner. Pada titik ini, penanda peradangan sistemik tampak meningkat (Mehta *et al.*, 2020).

Pada pasien dengan gejala klinis yang parah, jumlah neutrofil, kadar D-dimer, urea darah dan kreatinin serum akan meningkat secara signifikan, serta limfosit terus menurun. Selain itu, faktor inflamasi juga akan meningkat menunjukkan status kekebalan pasien (Guan *et al.*, 2020). Komplikasi termasuk ARDS, aritmia, syok, dan ISPA. Hasil klinis yang buruk dikaitkan dengan keparahan penyakit yang lebih cepat pada yang berumur lebih tua, dengan usia rata-rata 65 tahun ke atas. Pasien pria lanjut usia dengan penyakit penyerta dan ARDS memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (Wang *et al.*, 2020).

## f. Faktor Risiko

### 1) Usia

Salah satu faktor resiko COVID-19 adalah usia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Seftiya dan Kosala pada tahun 2021 didapatkan hasil bahwa 746 dari 3146 pasien COVID-19 berusia 31-40 tahun. Hal ini dapat diakibatkan karena usia tersebut merupakan usia produktif sehingga cenderung terlibat dalam aktivitas sosial dan mobilitas yang menyebabkan terjadinya penularan COVID-19 (Seftiya & Kosala, 2021).

Pasien lanjut usia rata-rata mengalami gejala infeksi yang berat. Hal ini dapat dikarenakan pada usia lanjut terdapat proses degenerative anatomi dan fisiologi tubuh yang menyebabkan tubuh menjadi rentan dan turunnya imunitas. Selain itu, seseorang yang memiliki penyakit penyerta juga bisa menyebabkan kondisi tubuh melemah sehingga virus SARS-CoV-2 mudah menginfeksi (Kamps & Hoffman, 2021).

Usia lanjut diketahui berhubungan dengan tingkat imunitas alami, dimana pada individu yang berusia lanjut lebih cenderung terinfeksi seiring dengan penurunan imunitas alami. Selain itu, penurunan fungsi organ pada individu berusia lanjut dapat terjadi karena mengonsumsi beberapa jenis obat dalam waktu yang bersamaan dalam upaya terapi komorbid. Dalam studi terbaru, dijelaskan bahwa pasien yang berusia >50 tahun kemungkinan berlebihan dalam mengekskresikan ACE2 sebagai akibat dari turunnya imunitas, fungsi organ, adanya komorbid dan beberapa penyebab lainnya yang dapat meningkatkan risiko kematian (Putri *et al.*, 2021).

Pertambahan usia seseorang dapat berpengaruh pada perkembangan dan jumlah sel T yang mempengaruhi sistem imun adaptif. Sel T termasuk dalam sistem pertahanan tubuh, dikarenakan sel T berperan untuk menghancurkan antigen yang masuk ke dalam tubuh. Beberapa sel T yang disebut Sel T memori dan sel T naïve berada di dalam timus dan sirkulasi darah. Sel T naïve adalah sel T yang diam atau tidak bergerak yang tidak pernah terpapar oleh sel antigen asing. Sel T naïve akan aktif jika terdapat

antigen asing yang masuk dan ia akan merangsang proses dari sistem imun untuk menghilangkan antigen tersebut. Sel T naïve kemudian akan berubah menjadi sel T memori dan akan aktif kembali jika terdapat antigen yang sama (Seftiya & Kosala, 2021).

## 2) Jenis Kelamin

Penelitian yang dilakukan oleh Damayanti pada tahun 2020 didapatkan hasil bahwa rata-rata nilai NLR pada 120 pasien laki-laki adalah 8,05. Sedangkan rata-rata nilai NLR pada 108 pasien perempuan adalah 6,08 (Damayanti, 2020). Perbedaan kromosom pada laki-laki dan perempuan diketahui dapat berpengaruh dalam infeksi COVID-19. Kromosom X berkaitan dengan gen yang terlibat dalam sistem imun innate dan sistem imun adaptif. Selain itu, kromosom X juga mempunyai beberapa efektor yang dapat mengontrol pengaktifan reseptor dari sitokin yang mempunyai fungsi sebagai mediator serta regulator sistem kekebalan tubuh. Pada perempuan (XX) kromosom X lebih dominan dibandingkan laki-laki (XY), sehingga sistem imun yang dimiliki oleh perempuan lebih dominan dibandingkan laki-laki. Oleh karena itu, laki-laki lebih rentan terkena COVID-19 (Seftiya & Kosala, 2021).

Pada perempuan, sistem imun diperkuat karena adanya 2 kromosom X. Gen X pada kromosom mengatur sistem imun sehingga menyebabkan perempuan memiliki sel T CD4+ yang lebih tinggi dan mengakibatkan perempuan tidak mudah terinfeksi virus serta tidak mudah terjadi inflamasi. Setelah infeksi virus, produksi IL-6 inflamasi pada perempuan lebih rendah dibandingkan laki-laki. Antibodi yang diproduksi oleh perempuan lebih tinggi dan bertahan lebih lama di sirkulasi dibanding laki-laki (Sarvasti, 2020).

## 3) Penyakit Komorbid

Beberapa penyakit komorbid yang bisa menjadi factor resiko COVID-19 adalah hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kardiovaskuler. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prognosis COVID-19 dapat menjadi parah karena penyakit komorbid hipertensi. Hal ini disebabkan karena penderita hipertensi yang mengonsumsi obat ACE inhibitor sebagai

intervensi obat hipertensi, yang akan mengakibatkan kondisi pasien Covid-19 memburuk serta risiko mortalitas dan morbiditas dapat meningkat. ACE inhibitor dapat mempermudah virus masuk ke dalam sel dan melakukan replikasi serta ARB akan mengumpulkan AT2 yang akan memicu peradangan dan reaktivitas imun akut pada paru-paru (Tignanelli *et al.*, 2020).

Penderita diabetes dengan COVID-19 akan meningkatkan sekresi hormon hiperglikemik seperti katekolamin dan glukokortikoid, yang akan menjadi penyebab perubahan glukosa abnormal serta komplikasi diabetes. Dampak diabetes yang tidak terkontrol akan menginduksi sitokin inflamasi yang mengakibatkan kerusakan multi-organ (Hidayani, 2020).

Penyakit lain yang dapat menjadi faktor risiko COVID-19 adalah penyakit kardiovaskuler. Penyakit ini dapat meningkatkan risiko COVID-19 sebesar 1,88 kali dibandingkan dengan orang tanpa penyakit kardiovaskuler. Orang dengan penyakit kardiovaskuler akan diberikan obat yang mengandung ACE2 dan ARB. Sama seperti pada orang dengan penyakit hipertensi, obat ini memiliki efek perlindungan pada paru-paru. Sedangkan virus SARS-CoV-2 menggunakan protein ACE-2 untuk masuk ke dalam sel (Hidayani, 2020).

#### 4) Riwayat Merokok

Faktor lainnya yang dapat menjadi faktor risiko COVID-19 adalah riwayat merokok. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.*, pada tahun 2020, didapatkan hasil bahwa kondisi pasien COVID-19 yang memiliki riwayat merokok memburuk dibandingkan pasien yang tidak merokok. Peningkatan reseptor ACE-2 penyebab masuknya virus SARS-CoV-2 dapat dipicu karena riwayat merokok (Liu *et al.*, 2020).

#### g. Pemeriksaan COVID-19

##### 1) Pemeriksaan Molekuler

Dalam deteksi SARS-CoV-2, deteksi asam nukleat digunakan sebagai baku emas diagnostik laboratorium untuk kasus yang dikonfirmasi. Positif berarti bahwa asam nukleat virus corona baru dapat dideteksi pada spesimen swab nasofaring, dahak, sekret saluran pernapasan bawah, darah,

atau feses. Metodenya adalah deteksi RT-PCR fluoresensi real-time dari asam nukleat positif SARS-CoV-2 dan sekuensing gen virus, sangat homolog dengan novel coronavirus yang diketahui (Qu *et al.*, 2020).

## 2. Tes Serologis

Pemeriksaan serologis bertujuan untuk mendeteksi protein tertentu (antigen/biomarker) atau antibody terhadap virus SARS-CoV-2. Sampel darah mengandung konsentrasi antibodi atau antigen spesifik yang signifikan dan terukur untuk virus. Dua jenis utama antibodi dalam darah adalah imunoglobulin G (IgG) dan imunoglobulin M (IgM). IgM muncul dalam beberapa hari dan bertindak sebagai sistem kekebalan pertama yang muncul, diikuti oleh produksi IgG yang membersihkan infeksi (Bastos *et al.*, 2020).

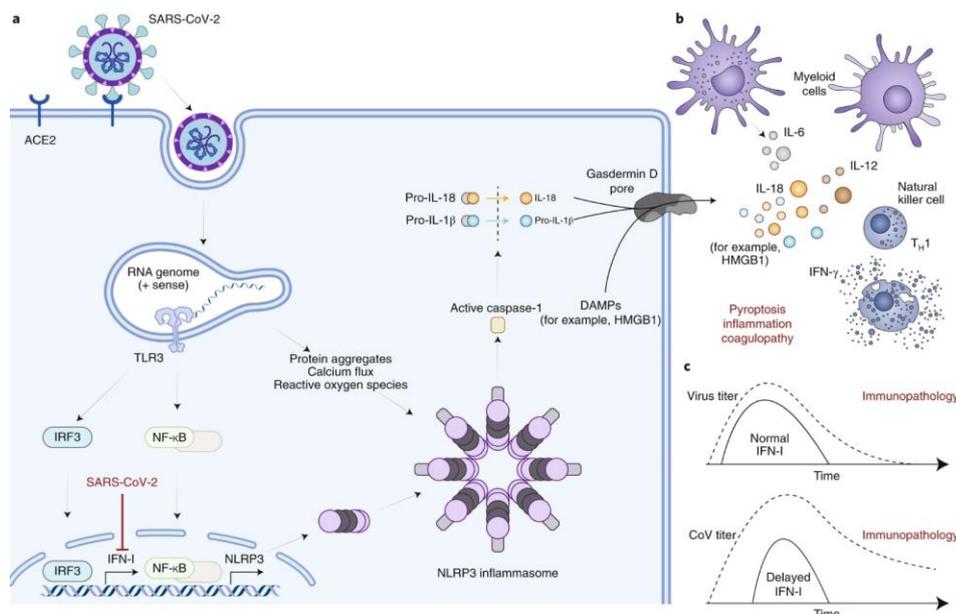
Pemeriksaan antigen merupakan pemeriksaan spesifik terhadap COVID-19, tetapi sensitivitas tes rapid antigen kurang baik. Oleh karena itu, jika rapid test antigen negative, belum tentu tidak ada infeksi sehingga perlu dikonfirmasi dengan PCR. Sampel yang digunakan untuk rapid test antigen adalah swab nasofaring atau nasal. Tes ini mendeteksi antigen N yang terdapat didalam sampel. Hasil pemeriksaan dapat diinterpretasikan setelah 15 menit (Yusra & Pangestu N., 2020).

## 3. Pemeriksaan Laboratorium Klinis

Pemeriksaan laboratorium klinis awal termasuk hitung darah lengkap, tes biokimia serum (termasuk fungsi hati dan ginjal, creatine kinase, LDH, dan elektrolit), profil koagulasi, serta tes imunologi (Chen *et al.*, 2020).

Pada pasien COVID-19 didapatkan hasil jumlah neutrofil yang meningkat serta penurunan jumlah limfosit. Parameter NLR dihitung menggunakan jumlah neutrofil dan jumlah limfosit. Pasien dengan COVID-19 yang parah dan tidak pulih, ditemukan nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan prognosis ringan (Qin *et al.*, 2020).

## 2. Mekanisme Imunitas pada Infeksi COVID-19



Sumber : Brodin, 2021

Gambar 2.3 Mekanisme imunitas pada infeksi COVID-19

Setelah masa inkubasi, virus SARS-CoV-2 akan menyebabkan gejala ringan serta memicu respon imun penderita. Penurunan kadar CD4+ dan CD8+ dalam darah perifer akan terjadi secara signifikan. Seperti pada penyakit SARS, virus SARS-CoV-2 menyerang sel inang manusia dengan mengikat reseptor ACE2. *Pattern recognition receptors* (PRRs) akan mengenali virus SARS-CoV-2 yang merupakan virus RNA sebagai *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). RNA dan DNA virus yang berada di endosom akan dideteksi oleh *toll like receptors* (TLR) 3, TLR7, TLR8, dan TLR8. Sedangkan RNA virus di sitoplasma akan dikenali oleh viral RNA receptor *retinoic acid inducible gene 1* (RIG-I) dan *cytosolic receptor melanoma differentiation-associated gene 5* (MDA5) (Sugitha, 2020).

Respon imun tubuh berperan dalam proses eradikasi virus dan reaksi imunopatogenesis yang menjadi penyebab terjadinya respon inflamasi yang tidak terkontrol atau disebut dengan badai sitokin (cytokine storm). COVID-19 berbahaya disebabkan karena kurangnya sel T memori dalam menghasilkan respon imunitas yang adekuat dan tepat waktu untuk mengatasi infeksi pada tahap awal. Hal ini dapat mengakibatkan kondisi pasien kritis karena terjadi pneumonia alveolar yang menjadi penyebab rusaknya jaringan

paru massif dan kadar oksigen dalam darah berkurang, serta gagal napas yang berujung pada gagal jantung dan gagal ginjal (Sugitha, 2020).

Imunitas adaptif dan humoral pada pasien dewasa sehat dapat mencegah progresifitas penyakit, sehingga keadaan pasien akan membaik setelah mengalami gejala ringan atau sedang. Sedangkan pada pasien lanjut usia yang memiliki respon imun rendah akan menyebabkan virus mencapai alveoli dalam jumlah besar dan memicu proses inflamasi. Sistem imun selanjutnya akan menjadi agresif dikarenakan alveoli adalah tempat terakhir sebelum virus menuju sirkulasi sistemik. Di dalam alveoli terdapat *cell mediated immunity* yang diperantarai oleh makrofag dan neutrofil. Pada tahap ini *cell mediated immunity* berperan penuh dalam mengeliminasi virus secara ekstensif, bersamaan dengan lonjakan sitokin lokal dan peradangan interstisial, dan akan berujung pada rusaknya jaringan paru-paru. Proses ini menjadi penyebab ARDS, gagal napas, dan pada akhirnya menimbulkan kegagalan multi organ (Sugitha, 2020).

### 3. NLR

*Neutrophile-Lymphocyte Ratio* (NLR) atau rasio neutrofil-limfosit adalah salah satu indikator adanya respon inflamasi sistemik yang banyak digunakan sebagai indikator prognostik untuk pasien pneumonia yang disebabkan oleh virus (Lagunas-Rangel, 2020). Fungsi neutrofil adalah sebagai pertahanan terhadap mikroba atau fagositosis. Neutrofil berperan penting terhadap diagnosis inflamasi dan infeksi. Sedangkan, limfosit merupakan jenis sel leukosit yang bergerak ke daerah inflamasi. Limfosit juga berperan untuk melawan infeksi yang disebabkan oleh bakteri maupun virus serta merupakan sumber immunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh (Yusnia Widiastuti, 2020). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dan usia secara signifikan terkait dengan keparahan penyakit. Peningkatan nilai NLR dan usia dapat dianggap sebagai biomarker independen dari prognosis yang buruk (Yang *et al.*, 2020).

Neutrofil adalah komponen utama dari leukosit yang bermigrasi menuju system imunitas secara aktif. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dikeluarkan oleh neutrofil dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel

dan menjadi penyebab keluarnya virus dari sel secara bebas. Selanjutnya *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell* (ADCC) akan segera membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Faktor-faktor inflamasi yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel dan yang berkaitan dengan virus, seperti interleukin-6 (IL-6), IL-8, factor nekrosis tumor, *granulocyte colony stimulating factor*, dan *interferon-gamma factor* dapat menjadi pemicu neutrofil. Selain itu, limfosit juga berperan dalam respon imun yang diakibatkan oleh virus, dimana peradangan sistemik menekan imunitas seluler dan menjadi penyebab menurunnya kadar CD4+ dan CD8+ secara signifikan. Hal tersebut akan meningkatkan rasio neutrofil-limfosit karena inflamasi yang dipicu oleh virus. Rasio neutrofil-limfosit yang meningkat akan memicu progresivitas COVID-19 (Yang *et al.*, 2020).

Ketika virus SARS-Cov-2 mengikat reseptor ACE 2, imunitas bawaan akan merespon melalui *Toll like receptors* yang diekspresikan dengan meningkatnya neutrofil dan makrofag yang berperan dalam fagositosis dan proses penghancuran pathogen bersama dengan sel yang terinfeksi. Hancurnya virus serta sel-sel yang terinfeksi mengakibatkan kerusakan jaringan yang memicu pelepasan pro inflamasi dan memperluas peradangan sehingga menyebabkan NLR meningkat. Selain itu, limfosit T juga berperan dalam respon imun tubuh terhadap infeksi SARS-CoV-2. Beberapa penelitian membuktikan bahwa keparahan sepsis dapat ditunjukkan dengan menurunnya jumlah limfosit (Guan *et al.*, 2020).

NLR telah lama dikenal sebagai penanda inflamasi serta peradangan sistemik yang cukup mudah dan dapat diandalkan. Penanda ini telah dipelajari secara ekstensif sebagai prediktor infeksi bakteri (termasuk pneumonia). NLR juga dilaporkan sebagai prognostik yang baik untuk penyakit jantung koroner, rheumatoid arthritis, dan berbagai jenis kanker. Penelitian yang dilakukan oleh Qin *et al* pada tahun 2020 menemukan peningkatan NLR pada kelompok Covid-19 berat dibandingkan dengan kelompok Covid-19 sedang (Yusuf *dkk.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.*, pada tahun 2020 pada 61 pasien dari 13 Januari-31 Januari 2020 serta dilakukan pemantauan. Pengelompokkan

pasien didasarkan pada kelompok usia (usia  $< 50$  tahun dan  $> 50$  tahun) dan nilai NLR (risiko rendah  $< 3.13$  dan risiko tinggi  $> 3.13$ ). Kemudian didapatkan hasil bahwa pasien yang berusia  $< 50$  tahun dan nilai NLR  $< 3.13$  atau  $> 3.13$  mengalami gejala ringan. Sedangkan 1 pasien dengan gejala berat berusia  $> 50$  tahun dan nilai NLR  $< 3.13$  serta ada 7 pasien dengan gejala berat berusia  $> 50$  tahun dan nilai NLR  $> 3.13$ . Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan nilai NLR dan usia dengan gejala Covid-19 (Liu et al., 2020).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Yang et al., pada tahun 2020 didapatkan hasil bahwa pasien yang berusia  $< 50$  tahun dengan nilai NLR  $< 3.13$  dapat melakukan isolasi mandiri dirumah. Pasien yang berusia  $< 50$  tahun dengan nilai NLR  $> 3.13$  yang dimana merupakan risiko rendah harus diisolasi di bangsal umum. Pasien yang berusia  $\geq 50$  tahun dengan nilai NLR  $< 3.13$  berisiko sedang, harus diisolasi di ruangan dengan pemantauan pada kondisi klinis dan perawatan pendukung. Pasien yang berusia  $\geq 50$  tahun dengan nilai NLR  $\geq 3.13$  yang berisiko tinggi harus dirawat di unit perawatan intensif dengan alat bantu invasif (Yang et al., 2020).

Pengukuran rasio neutrofil-limfosit diperlukan untuk mengukur stratifikasi risiko, menilai prognosis, dan memperingatkan tanda-tanda pertama gejala Covid-19 yang parah. Pengukuran rasio neutrofil-limfosit juga merupakan tes darah sederhana, mudah diterapkan dalam praktik klinis sehari-hari, hemat biaya, dan berguna dalam penilaian dan pengobatan pasien (Lagunas-Rangel, 2020).

## B. Kerangka Konsep

