

# PENINGKATAN RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL) DAN JUMLAH TROMBOSIT SEBAGAI PREDIKTOR PROGNOSIS PASIEN COVID-19 DI RSI UNIVERSITAS ISLAM MALANG

Gisma Putri Santoso, Tri Wahyu Sarwiyata, Shinta Kusumawati\*  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Coronavirus disease-19* (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS CoV-2) yang berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) dan menyebabkan inflamasi. Perubahan jumlah neutrofil, limfosit, dan trombosit akibat inflamasi. Peningkatan RNL dan trombositopenia diduga menjadi penyebab tingginya mortalitas COVID-19. Tujuan penelitian ini dilakukan guna mengetahui pengaruh RNL dan jumlah trombosit terhadap lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 di RSI UNISMA.

**Metode:** Penelitian *descriptive analytic* dengan metode *cross-sectional* menggunakan rekam medis pasien COVID-19 (n=176). Data yang digunakan yaitu RNL, jumlah trombosit, lama rawat inap ( $\leq 14$  hari,  $>14$  hari), dan tingkat kesembuhan (sembuh, meninggal), dibagi menjadi empat kuartil. Uji normalitas data dengan *Kolmogorov smirnov*, nilai  $p > 0.05$  dianggap distribusi normal. Uji komparasi dan korelasi data dengan *Kruskall-Wallis* dan *Spearman-rho correlations* dengan nilai  $p < 0.05$  dianggap signifikan.

**Hasil:** Hasil uji komparasi RNL terhadap lama rawat inap ( $\leq 14$  hari,  $>14$  hari) berbeda signifikan ( $p=0.000$ ) dan dengan tingkat kesembuhan (sembuh, meninggal) berbeda signifikan ( $p=0.000$ ). Uji komparasi jumlah trombosit terhadap lama rawat inap ( $\leq 14$  hari,  $>14$  hari) berbeda signifikan ( $p=0.000$ ) dan dengan tingkat kesembuhan (sembuh, meninggal) berbeda signifikan ( $p=0.000$ ). Usia, jenis kelamin, komorbid, dan jenis perawatan berkorelasi dengan lama rawat inap dan tingkat kesembuhan berturut-turut  $r=0.580$  ( $p=0.000$ );  $r=0.811$  ( $p=0.000$ );  $p=0.463$  dan  $p=0.691$ ;  $p=0.865$  dan  $p=0.920$ ;  $p=0.500$  dan  $p=0.644$ . RNL tidak berkorelasi dengan jumlah trombosit  $r=-0.027$  ( $p=0.720$ ). RNL dan jumlah trombosit berkorelasi kuat dan positif dengan lama rawat inap berturut-turut  $r=0.621$  ( $p=0.000$ ),  $r=0.621$  ( $p=0.000$ ). RNL dan jumlah trombosit berkorelasi sangat kuat dan positif dengan tingkat kesembuhan berturut-turut  $r=0.836$  ( $p=0.000$ ),  $r=0.836$  ( $p=0.000$ ).

**Kesimpulan:** Peningkatan RNL dan jumlah trombosit menyebabkan pemanjangan lama rawat inap dan perbaikan status kesembuhan pasien COVID-19.

**Kata Kunci:** COVID-19; RNL; profil pemeriksaan darah lengkap; lama rawat inap; tingkat kesembuhan.

\*Korespondensi:

Shinta Kusumawati, Sp.S

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144. (0341) 558959

e-mail: shinta@unisma.ac.id

# THE INCREASING NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET COUNT AS COVID-19 PATIENTS' PROGNOSTIC PREDICTOR IN ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG HOSPITAL

Gisma Putri Santoso, Tri Wahyu Sarwiyata, Shinta Kusumawati\*  
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

## ABSTRACT

**Introduction:** *Coronavirus disease-19* (COVID-19) is caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS CoV-2) which binds to *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2) receptors and causes inflammation. The changes of neutrophils, lymphocytes, and platelet count caused by inflammation. Increasing of NLR and thrombocytopenia are suspected as causes of the high mortality of COVID-19. This study aimed to identify the effects of NLR and platelet count on Length of Stay (LOS) and recovery rate of COVID-19 patients in RSI UNISMA.

**Methods:** The descriptive analytic study was using a cross-sectional method from medical records of COVID-19 patients (n=176). The NLR, platelet count, LOS ( $\leq 14$  days,  $>14$  days), and recovery rate (cured, died) were observed and then divided into four quartiles. Data normality test used Kolmogorov Smirnov,  $p$  more than 0.05 was considered a normal distribution. Kruskal-Wallis and Spearman-rho Correlations Test were used to compare and correlate the data, respectively. If  $p$  less than 0.05 was significant.

**Results:** The NLR comparison test of LOS ( $\leq 14$  days,  $>14$  days) is significantly different ( $p=0.000$ ) and recovery rate (cured, died) is significantly different ( $p=0.000$ ). The platelet count comparison test of LOS ( $\leq 14$  days,  $>14$  days) is significantly different ( $p=0.000$ ) and the recovery rate (cured, died) is significantly different ( $p=0.000$ ). Age, gender, comorbidities, and type of treatment in the hospital are correlate with LOS and recovery rates [ $r=0.580$  ( $p=0.000$ );  $r=0.811$  ( $p=0.000$ );  $p=0.463$  and  $p=0.691$ ;  $p=0.865$  and  $p=0.920$ ;  $p=0.500$  and  $p=0.644$ ]. NLR is not correlate with platelet count [ $r=-0.027$  ( $p=0.720$ )]. NLR and platelet count have strong and positive correlation with LOS [ $r=0.621$  ( $p=0.000$ ),  $r=0.621$  ( $p=0.000$ )]. NLR and platelet count have very strong and positive correlation with a recovery rate [ $r=0.836$  ( $p=0.000$ ),  $r=0.836$  ( $p=0.000$ )].

**Conclusion:** Increasing of NLR and platelet count can lead prolonged of LOS and improvement in recovery rate of COVID-19 patients.

**Keywords:** COVID-19; NLR; complete blood count profile; length of stay; recovery rate.

\*Correspondence:

Shinta Kusumawati, Sp.S

Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144. (0341) 558959

e-mail: shinta@unisma.ac.id

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease-19* (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS CoV-2) yang menjadi pandemi sejak awal tahun 2020<sup>1</sup>. Di Indonesia, kasus COVID-19 meningkat mencapai 4.246.802 kasus hingga bulan November 2021. Salah satu provinsi yang terdampak yaitu Jawa Timur dengan jumlah total pasien 51.217 orang, sembuh 45.203 orang, dan meninggal 3.683 orang. Di kota Malang, total pasien sebanyak 1.987 orang, sembuh 1.760 orang, dan meninggal 199 orang. Hal ini menimbulkan perhatian cukup tinggi terkait penyebab tingginya angka kematian akibat COVID-19<sup>2</sup>.

Peningkatan angka kematian akibat COVID-19 ini terjadi karena penularan melalui kontak langsung atau droplet individu yang terinfeksi virus SARS CoV-2. Virus tersebut akan berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) dan menyebabkan inflamasi<sup>3</sup>. Akibatnya, dapat terjadi aktivasi sistem imun yang mempengaruhi jumlah sitokin pro-inflamasi terutama *Interleukin-6* dan *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α)<sup>4,5</sup>. Sitokin tersebut menyebabkan aktivasi neutrofil dan apoptosis sel limfosit T sehingga terjadi neutrofilia dan limfopenia<sup>6,7</sup>. Selain sistem imun, sistem komplemen C3a dan C5a pada individu yang terinfeksi juga teraktivasi sehingga dapat menyebabkan terbentuknya mikrotrombus yang mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah trombosit<sup>8</sup>. Apabila terjadi abnormalitas penanda inflamasi yang berkelanjutan, maka resiko mengalami pemanjangan interval lama rawat inap dan penurunan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 semakin tinggi<sup>9</sup>.

Salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk mengevaluasi terjadinya abnormalitas penanda inflamasi adalah pemeriksaan darah perifer. Abnormalitas yang didapatkan yaitu peningkatan RNL akibat netrofilia dan limfopenia serta penurunan jumlah trombosit mempengaruhi penurunan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 akibat inflamasi kronis<sup>9</sup>. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan guna mengetahui pengaruh RNL dan jumlah trombosit terhadap lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Hal ini penting dilakukan untuk mengetahui atau memprediksi penyebab tingginya angka kematian pasien akibat COVID-19. Penelitian ini dilakukan pada salah satu rumah sakit rujukan pasien COVID-19, yaitu RSI Universitas Islam Malang.

## METODE PENELITIAN

### Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Desain studi pada penelitian ini menggunakan *deskriptif analitik* dengan metode pendekatan *cross sectional* dari data sekunder berupa rekam medis pasien COVID-19. Data yang diperoleh yaitu RNL, jumlah trombosit, lama rawat inap, dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 pada bulan Maret

2020 hingga November 2021. Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari – Maret 2022 di RSI Universitas Islam Malang.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan layak etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dengan No. 034/LE.003/1/02/2022.

### Penentuan Subyek Penelitian

Subyek penelitian yang digunakan yakni dari data rekam medis pasien COVID-19. Pengambilan data subyek penelitian berdasarkan kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan RT-PCR positif (+)
2. Rekam medis berupa pemeriksaan darah perifer yaitu RNL dan jumlah trombosit
3. Hasil pemeriksaan darah perifer lengkap kedua atau setelah hasil evaluasi RT-PCR dinyatakan positif (+)
4. Hasil SWAB antigen (+) dengan hasil pemeriksaan rontgen thoraks gambaran pneumonia khas viral (COVID-19)
5. Status kesembuhan pasien
6. Lama rawat inap

Jumlah subyek yang diperoleh pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus *minimal sample size* (Slovin) dengan nilai kepercayaan atau nilai kritis sebesar 5%. Rumus penghitungan subyek yaitu:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

Keterangan:

- n : Jumlah subyek  
N : Jumlah populasi  
e : Nilai kritis (*margin of error*)

Subyek penelitian yang didapatkan sebanyak 282 dari data rekam medis. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan oleh peneliti, subyek yang dapat diteliti sebanyak 176 data, kemudian dilakukan pengolahan data untuk menghasilkan kesimpulan.

### Pelaksanaan Pra Penelitian

Peneliti melakukan *checking* data pada 10-15 rekam medis untuk menilai kelengkapan data pasien COVID-19 sesuai prosedur yang ditetapkan oleh RSI Universitas Islam Malang. Data rekam medis yang didapatkan dan sesuai dengan variabel penelitian, diajukan sebagai persyaratan kelayakan etik sebagai syarat kelengkapan berkas pengajuan penelitian di RSI Universitas Islam Malang. Peneliti menyusun tabel yang berisi data subyek penelitian terutama RNL, jumlah trombosit, lama rawat inap, dan tingkat atau status kesembuhan pasien COVID-19 disertai dengan data tambahan lain yang disesuaikan dengan kebutuhan peneliti untuk memudahkan pengolahan data.

### Analisis Data Statistik

Data mentah yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS ver.25. Analisis karakteristik penelitian menggunakan *Chi Square* dan *Kruskall Wallis* dengan nilai signifikansi  $p < 0.05$ , korelasi karakteristik subyek penelitian menggunakan *Eta correlations* dengan nilai signifikansi antara 0-1 yang menunjukkan pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Analisis korelasi antara variabel bebas dan variabel terikat dianalisis menggunakan *spearman correlations* dengan signifikansi  $p < 0.05$  yang menyatakan bahwa terdapat korelasi antar-variabel dan nilai  $r$  untuk menilai tingkat kekuatan korelasi atau hubungan antar variabel. Seluruh data penelitian yang didapatkan dilakukan olah data menggunakan SPSS ver.25.

## HASIL DAN ANALISA DATA

### Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik subyek penelitian tercantum pada **Tabel 1** dan **Tabel 2**. Karakteristik subyek penelitian diantaranya yaitu, usia, jenis kelamin, komorbid, dan jenis perawatan. Rata-rata kuartil RNL dan jumlah trombosit pada penelitian ini didapatkan hasil  $Q1=1.104$ ;  $Q2=2.505$ ;  $Q3=4.536$ ;  $Q4=13.644$  dan  $Q1=140.382$ ;  $Q2=220.395$ ;  $Q3=293.813$ ;  $Q4=448.755$  dengan jumlah pasien pada masing-masing kuartil yaitu sebanyak 44 orang. Rata-rata usia pasien COVID-19 yaitu 55.45 tahun. Pada  $Q1$  RNL dan jumlah trombosit rata-rata usia pasien 56.25 tahun,  $Q2$  56 tahun,  $Q3$  54.09 tahun, dan  $Q4$  yaitu 55.45 tahun. Hasil analisis didapatkan  $p=0.000$ , artinya terdapat perbedaan yang signifikan terkait usia pada keempat kuartil RNL dan jumlah trombosit. Jenis kelamin pasien didominasi oleh jenis kelamin laki-laki sebanyak 97 orang (55.1%) sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 79 orang (44.9%). Hasil analisis didapatkan nilai  $p=0.269$  yang artinya tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin pada masing-masing kuartil RNL dan jumlah trombosit.

Pada penelitian ini, pasien COVID-19 mayoritas memiliki komorbid dengan jumlah 117 orang (66.5%) dan sebanyak 59 orang (33.5%) tidak memiliki komorbid. Komorbid pasien COVID-19 diantaranya yaitu diabetes melitus tipe 2 pada 36 orang pasien (30.8%), hipertensi 35 orang (29.9%), HT dan DM 27 orang (23.1%), penyakit ginjal kronis 5 orang (4.3%), penyakit jantung koroner 3 orang (2.6%), *Cerebrovascular Accident* (CVA) 2 orang (1.7%), dan penyakit lain 9 orang (7.7%). Hasil analisis didapatkan nilai  $p=0.273$  yang artinya tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada jumlah pasien yang memiliki komorbid di setiap kuartil RNL dan jumlah trombosit.

Karakteristik kategori perawatan pasien COVID-19 dibagi menjadi dua yakni pasien dengan perawatan non-ICU dan ICU. Pada penelitian ini, mayoritas pasien mendapatkan perawatan non-ICU dengan jumlah 96 orang (54.5%) sedangkan pasien

ICU sebanyak 80 orang (45.5%). Pada dua kategori perawatan tersebut, didapatkan nilai  $p=0.000$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah pasien dalam masing-masing kuartil RNL dan jumlah trombosit.

### Hasil Uji Komparasi RNL Terhadap Lama Rawat Inap

Rata-rata RNL pada lama rawat inap  $\leq 14$  hari yang tercantum pada **Tabel 3** didapatkan hasil  $Q1=1.109$ ;  $Q2=2.476$ ;  $Q3=4.509$ ;  $Q4=13.997$ , sedangkan rata-rata RNL pada lama rawat inap  $> 14$  hari yaitu  $Q1=1.075$ ;  $Q2=2.581$ ;  $Q3=4.678$ ;  $Q4=12.055$ . Rata-rata pada  $Q1$ ,  $Q2$ , dan  $Q3$  pada kedua kategori lama rawat inap tergolong normal yaitu  $< 6$  sedangkan rata-rata pada  $Q4$  tergolong RNL yang tinggi ( $> 9$ ).

Hasil uji komparasi menggunakan *Kruskall Wallis* menunjukkan hasil nilai  $p=0.000$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata keempat kuartil RNL di dua kelompok lama rawat inap pasien COVID-19 yakni  $\leq 14$  hari dan  $> 14$  hari. Jumlah subyek penelitian pada masing-masing kuartil sebanyak 44 orang.

### Hasil Uji Komparasi RNL Terhadap Tingkat Kesembuhan

Rata-rata RNL pada pasien COVID-19 sembuh dan meninggal tercantum pada **Tabel 4** yaitu  $Q1=1.237$ ;  $Q2=2.867$ ;  $Q3=4.536$ ;  $Q4=13.516$  dan  $Q1=1.091$ ;  $Q2=2.173$ ;  $Q3=0.0$ ;  $Q4=15.393$ . Rata-rata  $Q1$  dan  $Q2$  pada kedua kategori tingkat kesembuhan pasien tergolong normal ( $< 6$ ),  $Q3$  pada pasien sembuh tergolong normal ( $< 6$ ), dan  $Q4$  pada kedua kategori tingkat kesembuhan pasien tergolong RNL tinggi ( $> 9$ ). Namun, pada  $Q3$  kategori tingkat kesembuhan meninggal didapatkan rata-rata RNL 0.0 karena tidak terdapat pasien meninggal pada kelompok  $Q3$  RNL.

Hasil uji komparasi menggunakan *Kruskall Wallis* menunjukkan nilai  $p=0.000$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata keempat kuartil RNL di dua kelompok tingkat kesembuhan pasien COVID-19 yakni pasien sembuh dan meninggal. Jumlah subyek penelitian pada masing-masing kuartil sebanyak 44 orang.

### Hasil Uji Komparasi Jumlah Trombosit Terhadap Lama Rawat Inap

Rata-rata jumlah trombosit pasien dengan lama rawat inap  $\leq 14$  hari dibagi menjadi empat kuartil yaitu  $Q1=140.708$ ;  $Q2=218.930$ ;  $Q3=293.203$  yang tergolong normal ( $150.000/\text{mm}^3 - 450.000/\text{mm}^3$ ) dan  $Q4=450.175$  yang tergolong tinggi ( $> 450.000/\text{mm}^3$ ). Rata-rata jumlah trombosit pasien dengan lama rawat inap  $> 14$  hari yaitu  $Q1=132.933$ ;  $Q2=224.300$ ;  $Q3=297.043$ ;  $Q4=442.363$ . Keempat kuartil tersebut tergolong normal ( $150.000/\text{mm}^3 - 450.000/\text{mm}^3$ ) seperti yang tercantum pada **Tabel 5**. Jumlah subyek penelitian pada masing-masing kuartil sebanyak 44 orang. Hasil uji komparasi menggunakan *Kruskall Wallis* dilakukan pada

jumlah trombosit terhadap lama rawat inap pasien COVID-19 untuk mengetahui perbedaan jumlah trombosit pasien dengan lama rawat inap  $\leq 14$  hari dan  $>14$  hari. Hasil uji statistik didapatkan nilai  $p=0.000<0.05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah trombosit pasien pada kedua kategori tersebut.

#### **Hasil Uji Komparasi Jumlah Trombosit Terhadap Tingkat Kesembuhan**

Pada **Tabel 6** menunjukkan rata-rata jumlah trombosit pada pasien sembuh diperoleh  $Q1=139.275$ ;  $Q2=238.441$ ;  $Q3=293.814$ ;  $Q4=446.712$ . Rata-rata tersebut tergolong normal yakni dalam interval  $150.000/\text{mm}^3 - 450.000/\text{mm}^3$ . Sedangkan rata-rata jumlah trombosit pada pasien COVID-19 yang meninggal diperoleh  $Q1=140.493$ ;  $Q2=203.917$ ;  $Q3=0.0$ ;  $Q4=476.667$ . Pada  $Q1$  dan  $Q2$  jumlah trombosit tergolong normal,  $Q3$  didapatkan rata-rata 0 karena tidak ada pasien yang meninggal pada kelompok  $Q3$ , dan  $Q4$  tergolong tinggi yaitu  $>450.000/\text{mm}^3$ .

Jumlah subyek penelitian pada masing-masing kuartil sebanyak 44 orang. Hasil uji komparasi

dengan *Kruskall Wallis* yang dilakukan pada jumlah trombosit terhadap tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Hasil statistik tersebut didapatkan nilai  $p=0.000<0.05$ , artinya didapatkan adanya perbedaan yang signifikan pada jumlah trombosit pasien sembuh dan meninggal.

#### **Hasil Uji Korelasi Jumlah Trombosit Terhadap Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan Pasien COVID-19**

Uji korelasi menggunakan *Spearman-rho correlations* dengan nilai signifikansi  $p<0.05$  yang ditunjukkan pada **Tabel 7**. Pada hasil analisis ini menunjukkan bahwa RNL dan jumlah trombosit berkorelasi dengan lama rawat inap dengan nilai  $p=0.000$  dan  $r=0.621$ . Hasil tersebut menunjukkan adanya korelasi kuat dan positif. Semakin tinggi RNL dan jumlah trombosit, lama rawat inap semakin panjang. Selain itu, RNL dan jumlah trombosit juga berkorelasi dengan tingkat kesembuhan dengan nilai  $p=0.000$  dan  $r=0.836$ . Hasil tersebut menunjukkan adanya korelasi sangat kuat dan positif. Semakin tinggi RNL dan jumlah trombosit, maka tingkat kesembuhan pasien COVID-19 semakin baik.

**Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian Terkait RNL**

| No. | Karakteristik Pasien    | Semua Pasien | RNL        |           |             |             | <i>p</i>               |                   |
|-----|-------------------------|--------------|------------|-----------|-------------|-------------|------------------------|-------------------|
|     |                         | (n=176) (%)  | Q1 (n=44)  | Q2 (n=44) | Q3 (n=44)   | Q4 (n=44)   | <i>Kruskall Wallis</i> | <i>Chi-square</i> |
| 1.  | Usia<br>Rata-Rata*      | 55.45±12.62  | 56.25±8.96 | 56±13.74  | 54.09±12.85 | 55.45±14.53 | 0.000                  | -                 |
| 2.  | Jenis Kelamin           |              |            |           |             |             |                        |                   |
|     | Laki-laki               | 97 (55.1)    | 27         | 25        | 25          | 20          | -                      | 0.269             |
|     | Perempuan               | 79 (44.9)    | 17         | 19        | 19          | 24          |                        |                   |
| 3.  | Komorbid                |              |            |           |             |             |                        |                   |
|     | Tidak ada               | 59 (33.5)    | 12         | 12        | 17          | 16          | -                      | 0.273             |
|     | Ada                     | 117 (66.5)   | 32         | 32        | 27          | 28          |                        |                   |
|     | Diabetes Melitus Tipe 2 | 36 (30.8)    | 9          | 8         | 6           | 12          |                        |                   |
|     | Hipertensi              | 35 (29.9)    | 11         | 14        | 4           | 8           |                        |                   |
|     | HT dan DM               | 27 (23.1)    | 6          | 7         | 13          | 3           |                        |                   |
|     | CKD                     | 5 (4.3)      | 2          | 2         | 1           | 0           |                        |                   |
|     | PJK                     | 3 (2.6)      | 1          | 0         | 1           | 1           |                        |                   |
|     | CVA                     | 2 (1.7)      | 1          | 0         | 1           | 0           |                        |                   |
|     | Penyakit lain           | 9 (7.7)      | 2          | 1         | 1           | 4           |                        |                   |
| 4.  | Kategori Perawatan      |              |            |           |             |             |                        |                   |
|     | Non-ICU                 | 96 (54.5)    | 16         | 34        | 25          | 28          | -                      | 0.000             |
|     | ICU                     | 80 (45.5)    | 28         | 10        | 19          | 16          |                        |                   |

**Keterangan:** Tabel 1 menunjukkan karakteristik subyek penelitian yang diperoleh dari rekam medis pasien COVID-19. Data subyek dibuat dalam bentuk frekuensi dan presentase pada masing-masing kategori. Karakteristik yang digunakan sebanyak 176 subyek untuk memenuhi setiap kuartil data variabel. Masing-masing subyek penelitian dibandingkan frekuensinya pada keempat kuartil RNL. Q1: 1.104±0.340; Q2: 2.505±0.431; Q3: 4.536±0.835; Q4: 13.644±9.953. \*Data dibuat dalam bentuk rata-rata±simpangan deviasi. HT: Hipertensi, DM: Diabetes Melitus, CKD: *Chronic Kidney Disease*, PJK: Penyakit Jantung Koroner, CVA: *Cerebrovascular Accident*, ICU: *Intensive Care Unit*.

**Tabel 2. Karakteristik Subyek Penelitian Terkait Jumlah Trombosit**

| No. | Karakteristik Pasien    | Semua Pasien | Jumlah Trombosit |           |             |             | <i>p</i>               |                   |
|-----|-------------------------|--------------|------------------|-----------|-------------|-------------|------------------------|-------------------|
|     |                         | (n=176) (%)  | Q1 (n=44)        | Q2 (n=44) | Q3 (n=44)   | Q4 (n=44)   | <i>Kruskall Wallis</i> | <i>Chi-square</i> |
| 1.  | Usia<br>Rata-Rata*      | 55.45±12.62  | 56.25±8.96       | 56±13.74  | 54.09±12.85 | 55.45±14.53 | 0.000                  | -                 |
| 2.  | Jenis Kelamin           |              |                  |           |             |             |                        |                   |
|     | Laki-laki               | 97 (55.1)    | 27               | 25        | 25          | 20          | -                      | 0.269             |
|     | Perempuan               | 79 (44.9)    | 17               | 19        | 19          | 24          |                        |                   |
| 3.  | Komorbid                |              |                  |           |             |             |                        |                   |
|     | Tidak ada               | 59 (33.5)    | 12               | 12        | 17          | 16          | -                      | 0.273             |
|     | Ada                     | 117 (66.5)   | 32               | 32        | 27          | 28          |                        |                   |
|     | Diabetes Melitus Tipe 2 | 36 (30.8)    | 9                | 8         | 6           | 12          |                        |                   |

|           |                           |           |    |    |    |    |   |       |
|-----------|---------------------------|-----------|----|----|----|----|---|-------|
|           | Hipertensi                | 35 (29.9) | 11 | 14 | 4  | 8  |   |       |
|           | HT dan DM                 | 27 (23.1) | 6  | 7  | 13 | 3  |   |       |
|           | CKD                       | 5 (4.3)   | 2  | 2  | 1  | 0  |   |       |
|           | PJK                       | 3 (2.6)   | 1  | 0  | 1  | 1  |   |       |
|           | CVA                       | 2 (1.7)   | 1  | 0  | 1  | 0  |   |       |
|           | Penyakit lain             | 9 (7.7)   | 2  | 1  | 1  | 4  |   |       |
| <b>4.</b> | <b>Kategori Perawatan</b> |           |    |    |    |    |   |       |
|           | Non-ICU                   | 96 (54.5) | 16 | 34 | 25 | 28 | - | 0.000 |
|           | ICU                       | 80 (45.5) | 28 | 10 | 19 | 16 |   |       |

**Keterangan:** Tabel 2 menunjukkan karakteristik subyek penelitian yang diperoleh dari rekam medis pasien COVID-19. Data subyek dibuat dalam bentuk frekuensi dan presentase pada masing-masing kategori. Karakteristik yang digunakan sebanyak 176 subyek untuk memenuhi setiap kuartil data variabel. Masing-masing subyek penelitian dibandingkan frekuensinya pada keempat kuartil jumlah trombosit. Q1: 140.382±38.755; Q2: 220.395±21.293; Q3: 293.813±30.251; Q4: 448.755±79.883. \*Data dibuat dalam bentuk rata-rata±simpangan deviasi. HT: Hipertensi, DM: Diabetes Melitus, CKD: *Chronic Kidney Disease*, PJK: Penyakit Jantung Koroner, CVA: *Cerebrovascular Accident*, ICU: *Intensive Care Unit*.

**Tabel 3. Hasil Uji Komparasi RNL Terhadap Lama Rawat Inap**

|                        | RNL         |             |             |               | <i>p</i><br>(Kruskall Wallis) |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------------------------|
|                        | Q1          | Q2          | Q3          | Q4            |                               |
| <b>Lama Rawat Inap</b> |             |             |             |               |                               |
| ≤14 hari               | 1.109±0.368 | 2.476±0.408 | 4.509±0.857 | 13.997±10.858 | 0.000                         |
| >14 hari               | 1.075±0.552 | 2.581±0.498 | 4.678±0.752 | 12.055±3.946  |                               |
| N*                     | 44          | 44          | 44          | 44            |                               |

**Keterangan:** Uji komparasi pada Tabel 3 dilakukan pada dua kategori lama rawat inap yaitu ≤14 hari dan >14 hari dengan nilai  $p=0.000<0.05$ . Terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata empat kuartil RNL pasien dengan lama rawat inap ≤14 hari dan >14 hari. N: Frekuensi \*Data ditulis dalam bentuk total subyek penelitian pada setiap kuartil.

**Tabel 4. Hasil Uji Komparasi RNL Terhadap Tingkat Kesembuhan**

|                           | RNL         |             |             |               | <i>p</i><br>(Kruskall Wallis) |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------------------------|
|                           | Q1          | Q2          | Q3          | Q4            |                               |
| <b>Tingkat Kesembuhan</b> |             |             |             |               |                               |
| Sembuh                    | 1.237±0.563 | 2.867±0.239 | 4.536±0.835 | 13.516±10.025 | 0.000                         |
| Meninggal                 | 1.091±0.376 | 2.173±0.267 | 0.0         | 15.393±10.721 |                               |
| N*                        | 44          | 44          | 44          | 44            |                               |

**Keterangan:** Uji komparasi pada Tabel 4 dilakukan pada dua kategori tingkat kesembuhan dengan nilai  $p=0.000<0.05$ . Terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata empat kuartil RNL pasien sembuh dan meninggal. N: Frekuensi \*Data ditulis dalam bentuk total subyek penelitian pada setiap kuartil.

**Tabel 5. Hasil Uji Komparasi Jumlah Trombosit Terhadap Lama Rawat Inap**

|                        | Jumlah Trombosit |                |                |                | <i>p</i><br>(Kruskall Wallis) |
|------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|
|                        | Q1               | Q2             | Q3             | Q4             |                               |
| <b>Lama Rawat Inap</b> |                  |                |                |                |                               |
| ≤14 hari               | 140.708±35.563   | 218.930±20.716 | 293.203±31.523 | 450.175±85.642 | 0.000                         |

|          |                |                |                |                |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| >14 hari | 132.933±59.423 | 224.300±23.237 | 297.043±24.117 | 442.363±49.694 |
| N*       | 44             | 44             | 44             | 44             |

**Keterangan:** Uji komparasi pada Tabel 5 dilakukan pada dua kategori lama rawat inap dengan nilai  $p=0.000<0.05$ , artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata jumlah trombosit pasien COVID-19 pada dua kategori lama rawat inap. N: Frekuensi. \*Data ditulis dalam bentuk total subyek penelitian pada setiap kuartil.

**Tabel 6. Hasil Uji Komparasi Jumlah Trombosit Terhadap Tingkat Kesembuhan**

|                           | Jumlah Trombosit |                |                |                 | <i>P</i><br>(Kruskal Wallis) |
|---------------------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------------------|
|                           | Q1               | Q2             | Q3             | Q4              |                              |
| <b>Tingkat Kesembuhan</b> |                  |                |                |                 |                              |
| Sembuh                    | 139.275±70.194   | 238.441±8.673  | 293.814±30.251 | 446.712±78.027  | 0.000                        |
| Meninggal                 | 140.493±35.733   | 203.917±14.935 | 0.0            | 476.667±119.069 |                              |
| N*                        | 44               | 44             | 44             | 44              |                              |

**Keterangan:** Uji komparasi pada Tabel 6 dilakukan pada dua kategori tingkat kesembuhan yakni sembuh dan meninggal dengan nilai  $p=0.000<0.05$ , artinya terdapat perbedaan yang signifikan. N: Frekuensi. \*Data ditulis dalam bentuk total subyek penelitian pada setiap kuartil.

**Tabel 7. Hasil Uji Korelasi RNL dan Jumlah Trombosit Terhadap Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan**

|                  |                                | Lama Rawat Inap | Tingkat Kesembuhan |
|------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| RNL              | <i>Correlation Coefficient</i> | 0.621           | 0.836              |
|                  | <i>Sig. (2-tailed)</i>         | 0.000           | 0.000              |
|                  | N                              | 176             | 176                |
| Jumlah Trombosit | <i>Correlation Coefficient</i> | 0.621           | 0.836              |
|                  | <i>Sig. (2-tailed)</i>         | 0.000           | 0.000              |
|                  | N                              | 176             | 176                |

**Keterangan:** Pada Tabel 7 menunjukkan hasil korelasi antara RNL dan jumlah trombosit terhadap lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 dengan nilai  $p<0.05$ . RNL dan jumlah trombosit berkorelasi kuat dan positif dengan lama rawat inap serta RNL dan jumlah trombosit berkorelasi sangat kuat dan positif dengan tingkat kesembuhan.

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Subyek Penelitian

Rata-rata usia pasien COVID-19 pada penelitian ini yaitu 55.45 tahun. Rata-rata usia pada keempat kuartil RNL dan jumlah trombosit menunjukkan rata-rata usia >50 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ghisolfi (2020) bahwa pasien dengan usia >50 tahun termasuk usia yang rentan terinfeksi SARS CoV-2 sehingga menyebabkan prevalensi meningkat<sup>10</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Biswas (2021) juga menyatakan bahwa usia >50 tahun memiliki prevalensi lebih banyak karena terjadi peningkatan reseptor ACE2 akibat ekspresi gen ACE2. Faktor lain yang mempengaruhi yakni penurunan sistem imun dan penurunan fungsi organ akibat adanya komorbid<sup>11</sup>. Karakteristik jenis kelamin pada penelitian ini menyebutkan dari keempat kuartil RNL dan jumlah trombosit, jenis kelamin laki-laki lebih dominan atau lebih banyak daripada perempuan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Tian (2020), bahwa prevalensi pasien COVID-19 laki-laki lebih banyak<sup>12</sup>. Faktor yang mempengaruhi, yaitu adanya perbedaan pada respon imun, fungsi endokrin, dan ekspresi reseptor ACE2 melalui *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS)<sup>13</sup>. Faktor lain yakni adanya ekspresi ACE2 lebih tinggi yang diregulasi oleh hormon estrogen pada wanita serta adanya gen ACE2 yang terdapat pada kromosom X<sup>11</sup>.

Karakteristik komorbid pada penelitian ini didapatkan pasien mayoritas memiliki komorbid dengan jumlah total pasien sebanyak 117 orang (66.5%). Presentase tertinggi komorbid yang dimiliki oleh pasien COVID-19 yakni Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2) pada 36 orang (30.8%). Komorbid DM tipe 2 mayoritas dimiliki oleh pasien pada Q4 RNL dan jumlah trombosit (kategori tinggi) yaitu sebanyak 12 orang. Penelitian yang dilakukan oleh Novida (2023) menyebutkan bahwa pasien dengan DM tipe 2 memiliki RNL  $\geq 7.36$  karena neutrofil dan limfosit berperan dalam respon imun yang menginduksi inflamasi sehingga terjadi peningkatan RNL<sup>14</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Hardy (2023) menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan DM tipe 2 memiliki jumlah trombosit lebih tinggi<sup>15</sup>. Karakteristik kategori perawatan yang memiliki presentase tertinggi pada penelitian ini yaitu pasien yang dirawat pada non-ICU sebanyak 96 orang (54.5%). Hasil statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam kategori perawatan pasien COVID-19 pada keempat kuartil RNL dan jumlah trombosit. Jumlah pasien terbanyak yang dirawat pada non-ICU yakni pada Q2 RNL (2.505) dan jumlah trombosit (220.395/mm<sup>3</sup>). Pada penelitian ini Q2 RNL dan jumlah trombosit didapatkan hasil 2.505 dan 220.395/mm<sup>3</sup> sehingga tidak memerlukan perawatan di ICU. Adanya peningkatan RNL menunjukkan ketidakseimbangan respon inflamasi dan mempengaruhi perburukan prognosis pasien COVID-19<sup>16</sup>. Perubahan jumlah trombosit juga

dapat mempengaruhi sistem koagulasi pada pasien COVID-19 sehingga menjadi salah satu faktor terjadinya gangguan koagulasi<sup>17</sup>. Dugaan pemilihan data rekam medis pasien dengan mayoritas dengan perawatan non-ICU juga menjadi salah satu faktor tingginya presentase jenis perawatan pasien non-ICU.

### Komparasi RNL Terhadap Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa Q1, Q2, dan Q3 pada RNL pasien COVID-19 dengan lama rawat inap  $\leq 14$  hari dan >14 hari tergolong normal yaitu <6, sedangkan Q4 RNL tergolong tinggi yaitu >9. Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara Q1 - Q4 RNL pasien COVID-19 pada kedua kelompok lama rawat inap. RNL tertinggi dimiliki pasien dengan lama rawat inap  $\leq 14$  hari yaitu 13.997. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pillai (2020) yang menyatakan bahwa pasien dengan lama rawat inap >14 hari memiliki RNL lebih tinggi<sup>9</sup>. Lama rawat inap  $\leq 14$  hari pada pasien COVID-19 dengan RNL tinggi salah satunya disebabkan karena usia. Usia  $\geq 50$  tahun termasuk salah satu faktor peningkatan mortalitas pasien COVID-19. Pasien dengan usia lanjut mengalami penurunan sistem imun, fungsi organ menurun sehingga mempengaruhi reaksi obat saat diberikan pengobatan. Selain itu, ekspresi ACE2 meningkat pada usia lanjut, sehingga lebih rentan mengalami infeksi SARS CoV-2<sup>11</sup>.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kuartil RNL pasien COVID-19 yang sembuh dan meninggal dengan nilai  $p=0.000$ . Hasil uji statistik menunjukkan RNL tertinggi terdapat pada pasien COVID-19 dengan status meninggal. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kong (2020) menyebutkan bahwa RNL pada pasien COVID-19 yang meninggal lebih tinggi daripada pasien sembuh<sup>18</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Simadibrata (2021) menyebutkan bahwa tingginya RNL juga dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, komorbid pasien salah satunya adalah hipertensi<sup>19</sup>. Pada penelitian ini didapatkan presentase usia lanjut sebanyak 29.78%, jenis kelamin laki-laki 55.1%, dan komorbid hipertensi sebanyak 19.7%. Pada individu usia lanjut terjadi upregulasi sitokin khususnya IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$  yang menyebabkan aktivasi neutrofil sehingga terjadi neutrofilia dan menyebabkan disregulasi sitokin sehingga terjadi limfopenia<sup>20</sup>. Adanya hormon testosteron menjadi salah satu faktor predisposisi bahwa jenis kelamin laki-laki lebih rentan mengalami infeksi akibat rendahnya limfosit. Penurunan reseptor GPR174 pada laki-laki sehingga terjadi disregulasi IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang menyebabkan badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan RNL<sup>21</sup>. Neutrofil berperan sebagai mediator yang meregulasi proses inflamasi dan



produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan rusaknya endotel pembuluh darah. Limfosit berperan pada respon hipertensif melalui angiotensin II, menginfiltrasi organ yang menyebabkan kekakuan aorta dan disfungsi endotel sehingga terjadi hipertensi <sup>22</sup>.

### **Komparasi Jumlah Trombosit Terhadap Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kuartil jumlah trombosit pada kelompok pasien lama rawat inap  $\leq 14$  hari dan  $>14$  hari dengan nilai  $p=0.000$ . Pada Q1, Q2, dan Q3 jumlah trombosit pasien lama rawat inap  $\leq 14$  hari tergolong normal ( $150.000/\text{mm}^3 - 450.000/\text{mm}^3$ ) sedangkan Q4 jumlah trombosit tergolong tinggi ( $>450.000/\text{mm}^3$ ). Pada pasien meninggal didapatkan Q1 – Q4 jumlah trombosit normal ( $150.000/\text{mm}^3 - 450.000/\text{mm}^3$ ). Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah trombosit tertinggi dimiliki oleh pasien dengan lama rawat inap  $\leq 14$  hari, yaitu  $450.175/\text{mm}^3$ . Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lucijanac (2021) menyebutkan bahwa jumlah platelet tinggi (trombositosis) berhubungan dengan rendahnya resiko terjadinya sepsis sebagai komplikasi COVID-19. Selain itu, trombositosis juga berperan penting pada sistem imun <sup>23</sup>. Platelet merupakan sel imun yang berperan pada proses hemostasis, koagulasi, perbaikan pembuluh darah, angiogenesis, sebagai mediator inflamasi sekaligus sebagai sensor agen penyebab infeksi sehingga prognosis pasien COVID-19 membaik <sup>24</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Kenya (2022) menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan trombositosis mengalami pemanjangan lama rawat inap. Dugaan adanya trombositosis sekunder yang disebabkan karena adanya produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan khususnya IL-6. Hal tersebut dapat memicu terjadinya badai sitokin sehingga harus diberikan perawatan tambahan di ICU <sup>24</sup>.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kuartil jumlah trombosit pada pasien sembuh dan meninggal didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai  $p=0.000$ . Hasil statistik yang didapatkan, kuartil jumlah trombosit tertinggi terdapat pada kelompok pasien meninggal yaitu  $476.667/\text{mm}^3$ . Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ertekin (2021) yang menyebutkan bahwa jumlah trombosit pada pasien sembuh lebih rendah daripada pasien meninggal <sup>25</sup>. Trombositosis merupakan salah satu indikator adanya badai sitokin. Adanya sitokin pro-inflamasi yang berlebihan khususnya IL-6 menstimulasi produksi megakariosit melalui proses sintesis trombosit oleh trombopoietin. Selain itu, kadar IL-6 yang berlebihan memicu trombositosis reaktif yang menyebabkan prognosis pasien COVID-19 memburuk <sup>24</sup>.

### **Korelasi RNL Terhadap Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan**

Hasil uji korelasi antara RNL dengan lama rawat inap menunjukkan nilai  $p=0.000$  dan  $r=0.621$  yang artinya RNL berkorelasi kuat dan positif dengan lama rawat inap. Semakin tinggi RNL, maka lama rawat inap pasien COVID-19 semakin memanjang. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ertekin (2021) yang menyebutkan bahwa RNL mempengaruhi lama rawat inap, semakin tinggi RNL semakin panjang lama rawat inap karena memerlukan perawatan tambahan di ICU <sup>25</sup>.

Hasil uji korelasi RNL terhadap tingkat kesembuhan didapatkan nilai  $p=0.000$  dan  $r=0.836$  yang artinya terdapat korelasi sangat kuat dan positif. Semakin tinggi RNL maka semakin tinggi tingkat kesembuhan pasien atau memiliki prognosis yang baik. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ertekin (2021) bahwa hasil RNL yang tinggi terjadi pada pasien COVID-19 yang meninggal. RNL merupakan salah satu prediktor pada prognosis pada pasien COVID-19. Respon inflamasi dapat menstimulasi produksi neutrofil dan apoptosis dari sel limfosit <sup>25</sup>. Disregulasi sekresi sitokin (IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) yang menyebabkan apoptosis sel T menyebabkan limfopenia <sup>7</sup>. Adanya aktivasi sitokin pro-inflamasi (IL-8 dan TNF- $\alpha$ ), induksi dari reseptor ACE2, dan penurunan saturasi oksigen menyebabkan neutofilia <sup>18</sup>. Rendahnya jumlah limfosit menyebabkan disfungsi sistem imun sehingga derajat keparahan pasien bertambah berat dan memiliki tingkat kesembuhan yang rendah <sup>26</sup>.

Pada penelitian ini, prognosis baik pasien COVID-19 yang memiliki RNL tinggi disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya adalah usia muda dan jenis perawatan yang diterima oleh pasien. Perawatan pasien COVID-19 non-ICU diduga pasien tidak memiliki progresivitas penyakit yang buruk, tidak memiliki komorbid multipel, dan usia relatif muda. Penelitian yang dilakukan oleh Mahase (2020) yang menyatakan bahwa mortalitas terendah pada pasien COVID-19 terjadi pada usia muda <sup>27</sup>. Pada pasien COVID-19 usia muda, ekspresi reseptor ACE2 lebih sedikit dibandingkan dengan usia lanjut sehingga tingkat mortalitas rendah. Minimnya ekspresi reseptor ACE2, menyebabkan peluang terjadinya infeksi rendah <sup>11</sup>.

### **Korelasi Jumlah Trombosit Terhadap Lama Rawat Inap dan Tingkat Kesembuhan**

Hasil uji korelasi jumlah trombosit terhadap lama rawat inap didapatkan nilai  $p=0.000$  dan  $r=0.621$  yang artinya terdapat korelasi kuat dan positif antara jumlah trombosit terhadap lama rawat inap. Semakin tinggi jumlah trombosit, lama rawat inap semakin tinggi atau memanjang. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kenya (2022) yang menyatakan bahwa pasien dengan jumlah trombosit tinggi memiliki interval lama rawat inap memanjang. Hal ini disebabkan karena pasien dengan trombositosis

dimiliki oleh pasien COVID-19 derajat kritis yang memerlukan perawatan tambahan di ICU <sup>24</sup>.

Hasil uji korelasi jumlah trombosit dengan tingkat kesembuhan didapatkan nilai  $p=0.000$  dan  $r=0.836$ , artinya terdapat korelasi sangat kuat dan positif. Semakin tinggi jumlah trombosit, maka semakin tinggi tingkat kesembuhan pasien COVID-19 atau prognosis pasien semakin baik. Sesuai penelitian yang dilakukan oleh Yang (2020) menunjukkan bahwa rendahnya jumlah trombosit mempengaruhi tingkat kesembuhan pasien. Pasien trombositopenia lebih banyak terjadi pada pasien COVID-19 yang meninggal <sup>28</sup>. SARS CoV-2 secara langsung menginfeksi sum-sum tulang atau stem sel hematopoiesis sehingga menghambat modulasi atau produksi platelet. Infeksi sum-sum tulang melalui reseptor enzim *metalloprotease* CD13 dan menyebabkan disfungsi hematopoiesis, penurunan produksi trombosit sehingga terjadi trombositopenia. Kerusakan endotel pembuluh darah kapiler dan kerusakan alveolus menyebabkan penurunan produksi trombosit di sirkulasi sistemik oleh megakariosit. Kerusakan endotel juga mengaktifasi sistem kaskade koagulasi sehingga terjadi agregasi trombosit dan mikrotrombosis di paru-paru yang menyebabkan peningkatan penggunaan trombosit <sup>29</sup>.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisa data penelitian mengenai pengaruh RNL dan jumlah trombosit terhadap lama rawat inap dan tingkat kesembuhan, didapatkan kesimpulan bahwa:

1. RNL mempengaruhi lama rawat inap dengan korelasi cukup dan positif, semakin tinggi RNL lama rawat inap semakin memanjang.
2. RNL mempengaruhi tingkat kesembuhan dengan korelasi sangat kuat dan positif, semakin tinggi RNL tingkat kesembuhan semakin baik.
3. Jumlah trombosit mempengaruhi lama rawat inap dengan korelasi cukup dan positif, semakin tinggi jumlah trombosit lama rawat inap semakin memanjang.
4. Jumlah trombosit mempengaruhi tingkat kesembuhan dengan korelasi sangat kuat dan positif, semakin tinggi jumlah trombosit tingkat kesembuhan semakin baik.

## SARAN

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, peneliti menyarankan beberapa hal, seperti:

1. Melakukan penelitian secara *kohort retrospektif* pada penelitian serupa dengan mengikuti perjalanan pasien COVID-19 dari awal hingga akhir
2. Membuat keterangan lebih spesifik terkait kriteria sembuh pasien COVID-19 seperti sembuh sehat dan sembuh dengan gejala.

3. Melakukan penelitian lanjutan terkait lama rawat inap dan tingkat kesembuhan pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non-ICU.
4. Melakukan penelitian lanjutan mengenai faktor-faktor yang dapat mempengaruhi lama rawat inap dan tingkat kesembuhan seperti faktor penanda inflamasi IL-6, *Lactate Dehydrogenase* (LDH), jumlah neutrofil, limfosit, dan hasil pemeriksaan laboratorium lainnya.
5. Membuat kategori interval lama rawat inap lebih spesifik, yakni interval lama rawat inap pasien di ICU dan setelah keluar dari ICU.
6. Melengkapi rekam medis pasien COVID-19 terkait anamnesis kebiasaan merokok dan data antropometri (tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh) sebagai penunjang data penelitian.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah membantu mendanai penelitian ini dan *peer reviewer*.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
- [2] Yanuarita H A HS. Pengaruh Covid-19 Terhadap Kondisi. *J Ilm Widya Sosiopolitika E-Issn 2685-457 Pengaruh*. Published online 2020:58-71.
- [3] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109(February):102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
- [4] Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;112(April):102463. doi:10.1016/j.jaut.2020.102463
- [5] Kabak M, Çil B, Hocanlı I. Relationship between leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and neutrophil to lymphocyte ratio and polymerase chain reaction positivity. *Int Immunopharmacol*. 2021;93(January):107390. doi:10.1016/j.intimp.2021.107390
- [6] Cavalcante-silva LHA, Cristina D, Carvalho M, et al. International Immunopharmacology Neutrophils and COVID-19 : The road so far. 2021;90(September 2020). doi:10.1016/j.intimp.2020.107233
- [7] Ni Y, Alu A, Lei H, Wang Y, Wu M, Wei X. Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of COVID-19. *Mol Biomed*. 2021;2(1):1-26. doi:10.1186/s43556-020-00015-y

- [8] Java A, Apicelli AJ, Kathryn Liszewski M, et al. The complement system in COVID-19: Friend and foe? *JCI Insight*. 2020;5(15):1-12. doi:10.1172/jci.insight.140711
- [9] Pillai J, Mistry PPK, Le Roux DA, et al. Laboratory parameters associated with prolonged hospital length of stay in COVID-19 patients in Johannesburg, South Africa. *South African Med J*. 2022;112(3):201-208. doi:10.7196/SAMJ.2022.v112i3.16215
- [10] Ghisolfi S, Almås I, Sandefur JC, von Carnap T, Heitner J, Bold T. Predicted COVID-19 fatality rates based on age, sex, comorbidities and health system capacity. *BMJ Glob Heal*. 2020;5(9):1-8. doi:10.1136/bmjgh-2020-003094
- [11] Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirol*. 2021;64(1):36-47. doi:10.1159/000512592
- [12] Tian W, Jiang W, Yao J. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. Published online 2020. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.26050
- [13] Galbadage T, Peterson BM, Awada J, et al. Systematic review and meta-analysis of sex-specific COVID-19 clinical outcomes. *Front Med*. 2020;7(June):1-15. doi:10.3389/fmed.2020.00348
- [14] Novida H, Soelistyo SA, Cahyani C, Siagian N, Hadi U, Pranoto A. Factors associated with disease severity of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Reports*. 2023;18(1):1-9. doi:10.3892/br.2022.1590
- [15] Hardy YO, Libhaber E, Ofori E, et al. Clinical and laboratory profile and outcomes of hospitalized COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus in Ghana – A single-center study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;6(1):1-10. doi:10.1002/edm2.391
- [16] Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):1-8. doi:10.1038/s41392-020-00243-2
- [17] Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205-1208. doi:10.1007/s00277-020-04019-0
- [18] Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. Published online 2020.
- [19] Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Arkan N, Ibrahim A. American Journal of Emergency Medicine Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients : A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:60-69. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.006
- [20] Ciarambino T, Para O, Giordano M. Immune system and COVID-19 by sex differences and age. *Women's Heal*. 2021;17. doi:10.1177/17455065211022262
- [21] Giagulli V, Guastamacchia E, Magrone T, et al. Worse progression of COVID-19 in men Is testosterone a key factor. *Am Soc Androl Eur Acad Androl*. Published online 2020:53-64.
- [22] Jhuang YH, Kao TW, Peng TC, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor for incident hypertension: a 9-year cohort study in Taiwan. *Hypertens Res*. 2019;42(8):1209-1214. doi:10.1038/s41440-019-0245-3
- [23] Lucijanic M, Krecak I, Soric E, et al. Thrombocytosis in COVID-19 patients without myeloproliferative neoplasms is associated with better prognosis but higher rate of venous thromboembolism. *Blood Cancer J*. 2021;11(11). doi:10.1038/s41408-021-00585-2
- [24] Kenya C, Bunawan NC, Nugroho HM, Harlivasari AD, Sigarlaki ED, Rinaldi I. COVID-19 with Extreme Thrombocytosis: A Case Report and Its Possible Mechanisms. *Casp J Intern Med*. 2022;13(Suppl 3):289-294. doi:10.22088/cjim.13.0.289
- [25] Ertekin B, Yortanlı M, Özelbaykal O, Doğru A, Girişgin AS, Acar T. The Relationship between Routine Blood Parameters and the Prognosis of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *Emerg Med Int*. 2021;2021:1-7. doi:10.1155/2021/7489675
- [26] Sun S, Cai X, Wang H, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*. 2020;507(April):174-180. doi:10.1016/j.cca.2020.04.024
- [27] Mahase E. Covid-19: Death rate is 0.66% and increases with age, study estimates. *BMJ*. 2020;369(April). doi:10.1136/bmj.m1327
- [28] Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Int Soc Thromb Haemost*. Published online 2020. doi:DOI: 10.1111/jth.14848
- [29] Zong X, Gu Y, Yu H, Li Z, Wang Y. Thrombocytopenia is associated with covid-19 severity and outcome: An updated meta-analysis of 5637 patients with multiple outcomes. *Lab Med*. 2021;52(1):10-15. doi:10.1093/LABMED/LMAA067