



## PROPOSAL PENELITIAN

HIBAH Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jakarta  
Tahun Usulan 2020, Tahun Pelaksanaan 2021

### 1. Judul \*)

**COVID-19: Kajian tentang Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Absolute Lymphocyte Counts (ALC), Monocyte Lymphocyte Counts (AMC), C- reactive Protein (CRP) dan Interleukin 6 (IL-6)**

### 2. Topik \*)

**Pendidikan, Kesehatan, Sosial, dan Ekonomi; Pelayanan Kesehatan dan Gizi**

### 3. Bidang Ilmu \*)

**-Patologi Klinik;**

### 4. Identitas Peneliti \*)

Peran	Nama	Sinta ID / NIM	Fakultas	Bidang Studi
Ketua Pengusul	TRI ARIGUNTAR WIKANING TIAS	-	Fakultas Kedokteran dan Kesehatan	Kedokteran
Anggota Dosen 1	Dr. Dr FANNY SEPTIANI FARHAN M.Biomed.	6676130	Fakultas Kedokteran dan Kesehatan	Kedokteran
Anggota Dosen 2	-	-	Fakultas Kedokteran dan Kesehatan	-
Anggota Mhs 1	Arriza Maulana	2017730114	-	-
Anggota Mhs 2	Annisa Ichlasia	2017730011	-	-

### 5. Pengesahan Usulan Proposal \*)

Tanggal Pengajuan	Tanggal Persetujuan	Nama Pimpinan Pemberi Persetujuan	Jabatan	Nama Lembaga/Fakultas
23 Desember 2020	24 Desember 2020	Dr Ir TRI YUNI HENDRAWAT I M.Si	Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat	Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat

Tanggal Pengajuan	Tanggal Persetujuan	Nama Pimpinan	Jabatan	Nama Lembaga/Fakulta
-------------------	---------------------	---------------	---------	----------------------

Note: \*) jangan diisi/dirubah

		<b>Pemberi Persetujuan</b>		<b>s</b>
23 Desember 2020	23 Desember 2020	Dr MUHAMMAD FACHRI S.Ked, Sp.P	Dekan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan	Fakultas Kedokteran dan Kesehatan

6. Riwayat Penelitian Ketua Pengusul \*)

--

## Internalisasi AIK dalam Penelitian

Wabah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS Cov-2 telah melanda hampir semua Negara di dunia termasuk Indonesia dan telah menimbulkan pandemi global. Dalam pandangan Islam, bila timbul suatu wabah, maka sebagai umat islam kita harus menghindari daerah wabah tersebut dan mematuhi protokol kesehatan yang ada agar tetap sehat. Hal ini sesuai dengan tuntunan Alquran dan hadist.

Hadits Shahih Riwayat Bukhari dan Muslim.

قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ الطَّاعُونَ آيَةُ الرَّجْزِ ابْتَلَى اللَّهُ عَزَّ وَجَلَّ بِهِ تَأْسًا مِنْ عِبَادِهِ فَإِذَا سَمِعْتُمْ بِهِ فَلَا تَدْخُلُوا عَلَيْهِ وَإِذَا وَقَعَ بِأَرْضِ وَأَنْتُمْ بِهَا فَلَا تَفِرُّوا مِنْهُ

Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam bersabda: “Tha’un (wabah penyakit menular) adalah suatu peringatan dari Allah Subhanahu Wa Ta’ala untuk menguji hamba-hamba-Nya dari kalangan manusia. Maka apabila kamu mendengar penyakit itu berjangkit di suatu negeri, janganlah kamu masuk ke negeri itu. Dan apabila wabah itu berjangkit di negeri tempat kamu berada, jangan pula kamu lari daripadanya.” (HR Bukhari dan Muslim dari Usamah bin Zaid).

Hadist Shahih Riwayat Bukhari dan Muslim

قَالَ النَّبِيُّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ لَا يُورِدَنَّ مُمْرِضٌ عَلَى مُصِحٍّ

Nabi shallallahu ‘alaihi wasallam bersabda: “Janganlah yang sakit dicampurbaurkan dengan yang sehat.” (HR Bukhari dan Muslim dari Abu Hurairah)

Selain tindakan pencegahan, dengan penelitian ini juga diharapkan kita akan semakin bisa mendiagnosa Covid-19 dan memperkirakan inflamasi yang terjadi, serta memberi terapi yang adekuat. Sebagai orang beriman, kita harus yakin bahwa Allah menciptakan penyakit satu paket beserta obatnya. Namun, meski begitu, kita harus tetap bersabar dalam menghadapi pandemi ini.

Allah berfirman dalam QS An-Nahl: 96, bunyinya;

مَا عِنْدَكُمْ يَنْفَدُ وَمَا عِنْدَ اللَّهِ بَاقٍ وَلَنَجْزِيَنَّهُنَّ لَٰذِيْنَ صَبَرْنَ وَأَجْرُهُمْ بِأَحْسَنِ مَا كَانُوا يَعْمَلُونَ

“Apa yang di sisimu akan lenyap, dan apa yang ada di sisi Allah adalah kekal. Dan sungguh Kami akan benar-benar memberi balasan kepada orang-orang yang bersabar dengan pahala yang lebih baik daripada apa yang telah mereka kerjakan.

**Ringkasan** penelitian tidak lebih dari 500 kata yang berisi latar belakang penelitian, tujuan dan tahapan metode penelitian, luaran yang ditargetkan.

**COVID-19: Kajian tentang Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Absolute Lymphocyte Counts (ALC), Monocyte Lymphocyte Counts (AMC), C- reactive Protein (CRP) dan Interleukin 6 (IL-6)**

Pandemi Covid-19 telah berlangsung selama hampir satu tahun, sejak pertama kali timbul di Wuhan, Cina pada Desember 2019. Hingga saat ini sebanyak lebih dari 220 negara telah

terinfeksi Covid-19 dan mencapai angka 71,5 juta kasus dan 1,6 juta meninggal dunia.(1) Di Indonesia sendiri per 15 Desember 2020 terdapat 629.429 kasus terkonfirmasi, 516.656 sembuh dan 19.111 kasus meninggal dunia.(2). Tingginya angka kematian pada Covid-19, salah satunya diduga oleh adanya badai sitokin berupa respon inflamasi sistemik akibat infeksi yang menyebabkan aktivasi sel imun yang berlebihan dan pembentukan sitokin proinflamasi. (3)

Berbagai mediator berperan pada proses inflamasi selama terjadinya infeksi SARS Cov-2 penyebab Covid-19. Berbagai penelitian memperlihatkan adanya peningkatan kadar CRP dan IL6 pada pasien Covid 19. Selain itu beberapa penelitian memperlihatkan adanya perubahan hematologi yang dapat dipakai untuk membantu diagnosis Covid-19 seperti jumlah limfosit absolut (Absolute Lymphocyte Countss = ALC), jumlah monosit absolut (Absolute Monocyte Count=AMC) dan Rasio Neutofil Limfosit (Neutrophil to Lymphocyte Ratio= NLR).(4) Pemeriksaan CRP dan IL 6 belum diperiksa secara rutin pada pasien Covid-19, mengingat harga dari pemeriksaan ini yang masih mahal dan belum semua laboratorium dapat memeriksa biomarker ini, terutama untuk rumah sakit kecil dan didaerah. Adanya hal tersebut mendorong meneliti untuk mengetahui adakah hubungan antara ALC, NLR, AMC dengan kadar CRP dan IL6 dapatkah dipakai sebagai prediktor proses inflamasi pada covid-19.

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pendekatan metode cross sectional.. Penelitian ini dilakukan di Rumah sakit Umum Kabupaten Tangerang. Penelitian ini menggunakan total sampling yang didapat dari rekam medik penderita covid 19 pada bulan April-November 2020. Variabel dalam penelitian ini adalah data karakteristik pasien berisi identitas, keluhan dan gejala, tanda vital, penyakit penyerta serta pemeriksaan hematologic, kimia darah dan imunologis penderita covid 19. Peneliti tidak memasukkan data rekam medis pasien anak-anak dan ibu hamil..Data kemudian dianalisis menggunakan program SPSS versi 25 untuk menemukan prediksi proses inflamasi pada penderita covid 19. Hasil penelitian ini direncanakan akan dipublikasikan pada jurnal nasional terakreditasi SINTA sebagai luaran wajib dan akan dibawakan sebagai oral presentasi atau poster presentasi sebagai luaran tambahan.

**Kata kunci** Covid 19, NLR, ALC, MLC, CRP, IL6

**Latar belakang** penelitian tidak lebih dari 500 kata yang berisi latar belakang dan permasalahan yang akan diteliti, tujuan khusus, dan urgensi penelitian.

Pandemi Covid-19 telah berlangsung selama hampir satu tahun, sejak pertama kali timbul di Wuhan, Cina pada Desember 2019. Hingga saat ini sebanyak lebih dari 220 negara telah terinfeksi Covid-19 dan mencapai angka 71,5 juta kasus dan 1,6 juta meninggal dunia.(1) . Di Indonesia sendiri per 15 Desember 2020 terdapat 629.429 kasus terkonfirmasi, 516.656 sembuh dan 19.111 kasus meninggal dunia.(2). Tingginya angka kematian pada Covid-19, salah satunya diduga oleh adanya badai sitokin berupa respon inflamasi sistemik akibat infeksi yang menyebabkan aktivasi sel imun yang berlebihan dan pembentukan sitokin proinflamasi. (3)

Berbagai mediator berperan pada proses inflamasi selama terjadinya infeksi SARS Cov-2 penyebab Covid-19. Berbagai penelitian memperlihatkan adanya peningkatan kadar CRP dan IL6 pada pasien Covid 19. (5) Selain itu beberapa penelitian memperlihatkan adanya perubahan hematologi yang dapat dipakai untuk membantu diagnosis Covid-19 seperti jumlah limfosit absolut (Absolute Lymphocyte Countss = ALC), jumlah monosit absolut (Absolute Monocyte Count=AMC) dan Rasio Neutofil Limfosit (Neutrophil to Lymphocyte Ratio= NLR).(4). Adanya penelitian-penelitian tersebut mendorong meneliti untuk melihat hubungan antara ALC, NLR,

AMC dengan kadar CRP dan IL6 dapatkah dipakai sebagai prediktor proses inflamasi pada covid-19 yang sangat penting agar dapat mencegah keparahan dan kematian akibat proses inflamasi ini.

**Tinjauan Pustaka** tidak lebih dari 1000 kata dengan mengemukakan *state of the art* dan peta jalan (*road map*) dalam bidang yang diteliti. Bagan dan *road map* dibuat dalam bentuk JPG/PNG yang kemudian disisipkan dalam isian ini. Sumber pustaka/referensi primer yang relevan dan dengan mengutamakan hasil penelitian pada jurnal ilmiah dan/atau paten yang terkini. Disarankan penggunaan sumber pustaka 10 tahun terakhir.

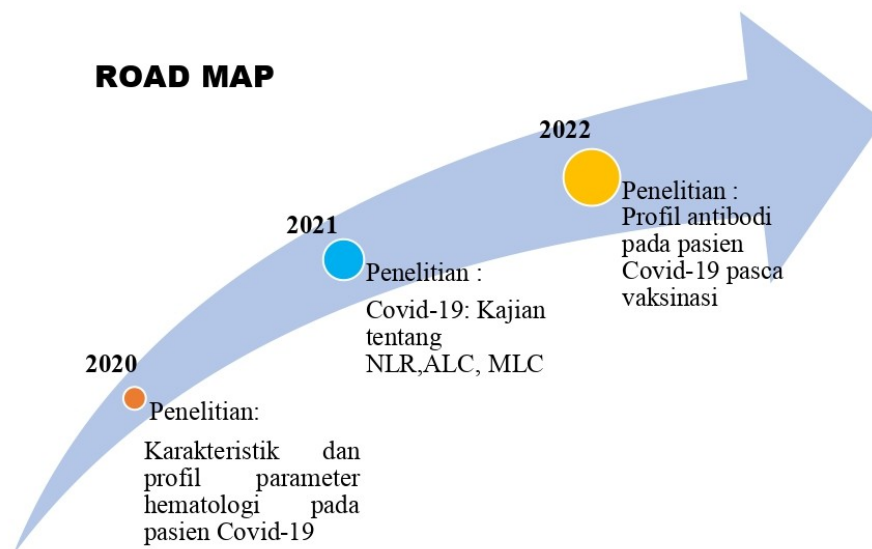
*Coronavirus Disease* (Covid-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh jenis coronavirus yang baru ditemukan tahun 2019. Penyakit ini pertama kali mewabah di Wuhan, Cina pada Desember 2019. Virus penyebab Covid-19 adalah SARS CoV-2 yang mempunyai 4 struktur utama yaitu protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), dan protein E (selubung). (6). Covid-19 ditularkan terutama melalui droplet, kontak, dan potensi dalam fecal-oral. Replikasi virus primer diduga terjadi pada epitel mukosa bagian atas saluran pernapasan (rongga hidung dan faring), dengan perbanyakan lebih lanjut di saluran pernapasan bagian bawah dan mukosa gastrointestinal, menyebabkan viremia ringan. Beberapa infeksi dapat dikendalikan saat ini dan tetap tanpa gejala. Beberapa pasien juga menunjukkan gejala non-pernapasan seperti penyakit hati dan penyakit jantung, gagal ginjal, diare, yang menunjukkan keterlibatan berbagai organ. ACE2 secara luas diekspresikan di mukosa hidung, bronkus, paru-paru, jantung, kerongkongan, ginjal, perut, kandung kemih, dan ileum, dan organ-organ manusia ini semuanya rentan terhadap SARS-CoV-2 (7) .

Manifestasi klinis pada pasien Covid-19 berkisar dari gejala yang non-spesifik sampai pneumonia berat dengan kerusakan fungsi organ. Gejala yang umum ditemukan adalah demam, batuk, myalgia, kelelahan, dispnea, dan sakit kepala. Sakit tenggorokan, nyeri dada, kongesti konjungtiva, diare, mual dan muntah lebih jarang ditemukan. Pasien tidak selalu demam saat onset, bahkan pada kasus yang parah pasien tidak mengalami demam. (8)

Respon inflamasi memainkan peran penting dalam penyakit Covid 19 dan diperparah oleh adanya inflamasi yang berlebihan berupa badai sitokin. Berbagai mediator berperan pada proses inflamasi selama terjadinya infeksi SARS Cov-2 penyebab Covid-19 seperti CRP dan IL6. Interleukin-6 adalah sitokin multifungsi yang mentransmisikan sel signaling dan mengatur sel-sel imunitas. Faktor ini memiliki efek peradangan yang kuat dengan berbagai fungsi biologis dan berperan penting dalam inflamasi tumor, dan penyakit hematologi. IL-6 adalah pemicu utama badai sitokin. Yang et al. menunjuk bahwa kadar IL-6 pada darah tepi dapat digunakan sebagai faktor independen untuk memprediksi perkembangan COVID-19. C reaktif protein (CRP) adalah protein fase akut non-spesifik yang diinduksi oleh IL-6 di hati dan penanda sensitif peradangan, infeksi, dan kerusakan jaringan. Tingkat ekspresi CRP biasanya rendah tetapi meningkat dengan cepat dan signifikan selama respon inflamasi akut . Peningkatan CRP sendiri atau kombinasi dengan penanda lain mungkin mengungkapkan infeksi bakteri atau virus. (5)

Pemeriksaan laboratorium merupakan prioritas untuk diagnosis Covid-19, sampel pernafasan seperti dahak, lendir, atau cairan nasofaring memiliki hasil yang lebih baik, tetapi spesimen lain seperti feses juga bisa digunakan untuk pemeriksaan, tes polymerase chain reaction (PCR) merupakan *gold standart* untuk diagnosis Covid-19.(9). Pemeriksaan hematologi (Hemoglobin, hematokrit, Lekosit, eritrosit, trombosit dan hitung jenis leukosit) adalah pemeriksaan darah yang paling awal atau skreening tes untuk mengetahui keadaan pasien Covid-

19. Jumlah limfosit absolut (ALC)  $<1000$  sel/ $\mu$ L terjadi pada pasien Covid-19 dan mungkin berkorelasi dengan peningkatan keparahan penyakit. (10). Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) adalah perbandingan antara jumlah netrofil dibagi jumlah limfosit yang didapatkan dari hasil tes hitung jenis leukosit, NLR menunjukkan peran sebagai penanda inflamasi sistemik pada pasien dengan pneumonia, bakterimia, sepsis pada penelitian sebelumnya. Untuk mendiagnosis Covid-19 cut-off nilai NLR adalah 3,13. Pemeriksaan CRP dan IL 6 belum diperikaa secara rutin, mengingat harga dari pemeriksaan ini yang masih mahal dan belum semua laboratorium dapat memeriksa biomarker ini, terutama untuk rumah sakit kecil dan didaerah.



**Metode** atau cara untuk mencapai tujuan yang telah ditetapkan ditulis tidak melebihi 600 kata. Bagian ini dilengkapi dengan diagram alir penelitian yang menggambarkan apa yang sudah dilaksanakan dan yang akan dikerjakan selama waktu yang diusulkan. Format diagram alir dapat berupa file JPG/PNG. Bagan penelitian harus dibuat secara utuh dengan penahapan yang jelas, mulai dari awal bagaimana proses dan luarannya, dan indikator capaian yang ditargetkan. Di bagian ini harus juga mengisi tugas masing-masing anggota pengusul sesuai tahapan penelitian yang diusulkan.

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pendekatan metode cross sectional.. Penelitian ini dilakukan di Rumah sakit Umum Kabupaten Tangerang. Penelitian ini menggunakan total sampling yang didapat dari rekam medik penderita covid 19 pada bulan April-November 2020. Variabel dalam penelitian ini adalah data karakteristik pasien berisi identitas, keluhan dan gejala, tanda vital, penyakit penyerta serta pemeriksaan hematologi dan kimia darah penderita covid 19. Peneliti tidak memasukkan data rekam medis pasien anak-anak dan ibu hamil..Data kemudian dianalisis menggunakan program SPSS versi 25 untuk menemukan prediksi proses inflamasi pada penderita covid 19. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah total populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Peran peneliti pada penelitian ini :

	Ketua	Anggota 1	<u>Anggota 2</u>	<u>Mahasiswa 1</u>	<u>Mahasiswa 2</u>
Ide/Konsep	V				
Draf/Konten	V	V			
Pencarian Literatur	V	V	V		
Pembuatan proposal	V	V			
Pengambilan Data				V	V
Pemasukan dan koding data				V	V
Penggabungan data	V	V	V	V	V
Analisa Data	V	V	V		
Analisis statistik	V	V	V		
Laporan Akhir	V	V	V		
Pembuatan Manuskrip		V	V		
Review dan Editing Manuskrip	V				
Guarantor	V	V	V		

Alur penelitian

Pembuatan proposal penelitian

Persetujuan Proposal oleh LPPM

Surat izin dan etik penelitian

Karakteristik Pasien

Pengumpulan data Sekunder  
di RS

Parameter Hematologi  
dan kimia darah

Analisis antar variabel untuk memprediksi proses inflamasi covid 19

Hasil dan pembahasan

Kesimpulan penelitian

Publikasi pada jurnal ilmiah nasional terakreditasi



**Jadwal Penelitian** disusun dengan mengisi membuatnya dalam bentuk tabel dengan memperbolehkan penambahan baris sesuai banyaknya kegiatan.

No	Kegiatan	Desember	Januari	Februari	Maret	April	Mei	Juni	Juli	Agst
1.	Pembuatan Proposal	X								
2.	Kaji etik dan izin penelitian		X	X						
3.	Pengambilan data			X						
4.	Pengolahan data			X	X					
5.	Pembuatan laporan hasil penelitian				X	X				
6.	Pembuatan Manuskrip					X				
7.	Publikasi jurnal nasional terakreditasi						X	X	X	X
8.	Ikut Seminar Nasional								X	

**Rencana Anggaran Belanja** disusun dengan format tabel dengan memperbolehkan penambahan baris sesuai kebutuhan.

No	Kegiatan	Frekuensi	Satuan biaya	Jumlah
1.	Rapat pembuatan Proposal	3	500.000	Rp. 1.500.000
2.	Kaji etik dan izin penelitian	1	500.000	500.000
3.	Pengambilan data	12	250.000	3.000.000
4.	Pengolahan data	5	500000	2.500.000
5.	Rapat dan presentasi hasil penelitian	5	300000	1.500.000
6.	ATK dan bahan habis pakai		1.000.000	1.000.000
7.	Publikasi National terakreditasi	1	2.000.000	2.000.000
8.	Seminar National	3	1.000.000	3.000.000
9.	Jumlah Total			15.000.000

**Daftar Pustaka** disusun dan ditulis berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada usulan penelitian yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020.
2. Peta Sebaran. Satgas Covid 19, Kemenkes RI. 2020.
3. Chen L Y, Hoiland R, Stukas S, Wellington C L, Sekhon M S. Confronting the controversy: interleukin-6 and the Covid-19 cytokin storm syndrome. *Eur Respir J* 2020; 56: 1-7.
4. Lagadinou M, Solomou E S, Zarefopoulos N, Marangos M, Gogos C, Vellssaris D. Prognosis of Covid-19: Changes in laboratory parameters. *Le Infezioni in Medicina, Suppl. 1, 2020*: 89-95.
5. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reaktive protein and procalcitonin in patients with Covid-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:1-5.
6. Sugihantono A, Burhan E, Susanto AD, Damayanti T, Samuedro E. Pedoman dan Pencegahan Coronavirus (COVID- 19). Kementrian Kesehatan RI; 2020. 41–42 p.
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. 2020;1–18.
8. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9.
9. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: From epidemiology to treatment. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2092–108.
10. Wagner J, DuPont A, Larson S, Cash B, Farooq A. Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review. *Int J Lab Hematol*. 2020; (June):1–5.