

ARTIKEL PENELITIAN

HUBUNGAN ANTARA NILAI RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT DENGAN TERJADINYA INFEKSI COVID-19 DI RUMAH SAKIT PUTRI HIJAU MEDAN PERIODE 2020

Irwanto Citra¹, Ronad T.H. Tambunan², Edwin Anto Pakpahan³

ABSTRACT

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

²Departemen Infeksi, Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

³Departemen Paru, Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

Korespondensi:

fkmethodistmedan@yahoo.co.id

Background: Patients with severe COVID-19 always have a high mortality rate, while inflammatory immunity to COVID-19 infection such as the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) reflects the progress of the infection. It is used by clinicians as an early identification of high-risk patients or to determine the seriousness of the disease. This study aims to determine whether there is a relationship between the ratio value and COVID-19 infection.

Objective: To find out whether there is a relationship between NLR values and COVID-19 infection.

Method : The research design used was a cross-sectional observational analytic study. In this study using medical record data as much as 100.

Result : A total of 100 medical record data of COVID-19 patients for the 2020 period were collected, of which the largest age group was 36-45 with 21 people (21.0%), and based on gender group where the number of men was 61 people (61.0%). However, in this study there was no relationship between an increase in RNL and COVID-19 ($P = 0.504$, $PR = 1.138$).

Key words: COVID-19, Neutrophil-Lymphocyte Ratio

ABSTRAK

Latar belakang: Penderita COVID-19 berat selalu memiliki tingkat mortalitas yang tinggi, sementara imunitas inflamatorik pada infeksi COVID-19 seperti Rasio Neutrofil-Limfosit(RNL) mencerminkan progresivitas infeksi. Hal ini digunakan oleh klinisi sebagai identifikasi awal pada pasien dengan resiko tinggi atau untuk menentukan tingkat keseriusan penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan anatara nilai rasio dengan Infeksi COVID-19.

Tujuan: Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara nilai NLR dengan infeksi COVID-19.

Metode: Desain Penelitian yang digunakan adalah penelitian *analitik observasional Cross-Sectional*. Pada penelitian ini menggunakan data rekam medis sebanyak 100.

Hasil : Sebanyak 100 data rekam medis pasien COVID-19 periode 2020 dikumpulkan, dimana kelompok umur terbesar adalah 36-45 sebanyak 21 orang (21.0%), dan berdasarkan kelompok jenis kelamin dimana jumlah laki-laki sebanyak 61 orang (61,0%). Namun pada penelitian tidak terdapat hubungan antara peningkatan RNL dengan COVID-19 ($P = 0,504$, $PR = 1.138$).

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian ini menunjukkan, jenis kelamin pasien mayoritas laki-laki sedangkan berdasarkan umur pasien mayoritas berusia antara 36-45. Namun pada penelitian ini tidak ada hubungan antara RNL dengan COVID-19 ($P = 0,504$, $PR = 1.138$).

Kata kunci: COVID-19, Neutrofil-Limfosit Rasio

PENDAHULUAN

Penyakit *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus corona penyebab sindrom pernafasan akut berat 2 (SARS-CoV-2) dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas di Indonesia.¹ *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) merupakan standar untuk mendiagnosis SARS-CoV-2. Namun, tes tersebut sangat terbatas, mahal, jarang, dan sulit dilakukan karena tes tersebut umumnya dilakukan di laboratorium ibu kota provinsi dan tidak ada algoritma yang ditetapkan *World Health Organization* (WHO) untuk menentukan kasus COVID-19 dengan jelas.² Oleh karena itu, sebagian besar dokter membuat diagnosis awal berdasarkan data klinis, laboratorium, dan radiologis.³ Ketika wabah awal terjadi di china, sulit untuk mengidentifikasi pasien yang diduga terinfeksi COVID-19, oleh karena itu, diagnosis dan manajemen awal didasarkan pada sederhana data klinis.⁴

Beberapa penelitian telah menunjukkan peran peradangan dalam perkembangan pneumonia yang disebabkan oleh virus seperti COVID-19. Sel darah putih atau hitung diferensial leukosit, terutama neutrofil dan limfosit, *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan Rasio Trombosit-Limfosit (PLR) adalah penanda inflamasi sistemik.⁵ neutrofil adalah leukosit pertama yang bermigrasi dari darah ke luka atau bagian yang terinfeksi untuk

membunuh patogen melalui mekanisme sitotoksik.⁶

Selain itu, pada kondisi inflamasi, *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) terbentuk secara aktif dari neutrofil untuk menjebak dan membunuh patogen.⁶ Oleh karena itu, *Complete Blood Count* (CBC), terutama neutrofil dan limfosit merupakan penanda indikator klinis inflamasi yang murah dengan waktu sirkulasi yang cepat dan secara bersamaan spesifik dan sensitif.⁷ Neutrofil meningkat dengan infeksi bakteri dan limfosit berkurang selama viremia. Penilaian serial dari dua parameter sangat membantu dan menilai infeksi COVID-19.⁸

NLR adalah tes darah sederhana yang mudah diterapkan dalam praktik klinis sehari-hari. Biaya yang murah dan berguna sebagai penilaian dan pertimbangan untuk merawat pasien.⁹ Sementara itu, nilai NLR sangat berperan penting dalam menentukan suatu pengobatan dari inflamasi dan juga digunakan sebagai nilai prediksi kematian pada pasien COVID-19.¹⁰ Ini juga memberikan tujuan yang objektif sisi untuk identifikasi pada pasien COVID-19 yang parah. Selanjutnya peningkatan NLR digunakan sebagai tanda peringatan dini gejala COVID-19 yang parah dan sebagai penanda prognostik independen.¹¹ NLR adalah biomarker kondisi inflamasi yang meluas, yang digunakan untuk mencerminkan tingkat keparahan penyakit.¹²

Penelitian yang dilakukan oleh Liu, dkk (2020) menyimpulkan

bahwa, nilai $NLR \geq 3,13$ dapat menjadi sebuah prediktor terhadap infeksi COVID-19 yang berat.¹³ Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka peneliti tertarik ingin melakukan penelitian “HUBUNGAN ANTARA NILAI KENAIKAN NEUTROFIL-LIMFOSIT RASIO DENGAN INFEKSI COVID-19 DI RUMAH SAKIT PUTRI HIJAU MEDAN PERIODE 2020”.

METODE

Desain Penelitian yang digunakan adalah penelitian *analitik observasional Cross-Sectional*. Dalam penelitian *cross-sectional* peneliti melakukan observasi atau pengukuran variabel pada satu saat tertentu. Kata satu saat bukan berarti semua subyek diamati tepat pada satu saat yang sama, tetapi artinya tiap subyek hanya diobservasi

satu kali dan pengukuran variabel subyek dilakukan pada saat pemeriksaan tersebut. Dengan demikian maka pada studi *cross-sectional* peneliti tidak melakukan tindak lanjut terhadap pengukuran yang dilakukan, Desain *cross-sectional* sering digunakan baik dalam studi klinis dan lapangan; desain ini dapat digunakan pada penelitian deskriptif maupun analitik.

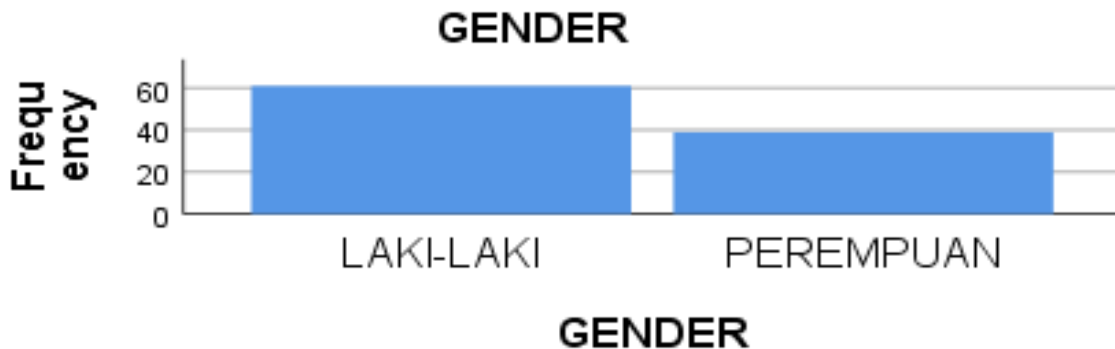
HASIL

Sebanyak 100 data rekam medis pasien COVID-19 periode 2020 dikumpulkan, dimana kelompok umur terbesar adalah 36-45 sebanyak 21 orang (21.0%), dan berdasarkan kelompok jenis kelamin dimana jumlah laki-laki sebanyak 61 orang (61,0%). Namun pada penelitian tidak terdapat hubungan antara peningkatan RNL dengan COVID-19 ($P = 0,504$, $PR = 1.138$).

Tabel 1. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien yang Menderita COVID-19 di Rumah Sakit Putri Hijau Periode 2020 Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi (orang)	Persentase (%)
Laki-laki	61	61.0
Perempuan	39	39.0
Total	100	100.0

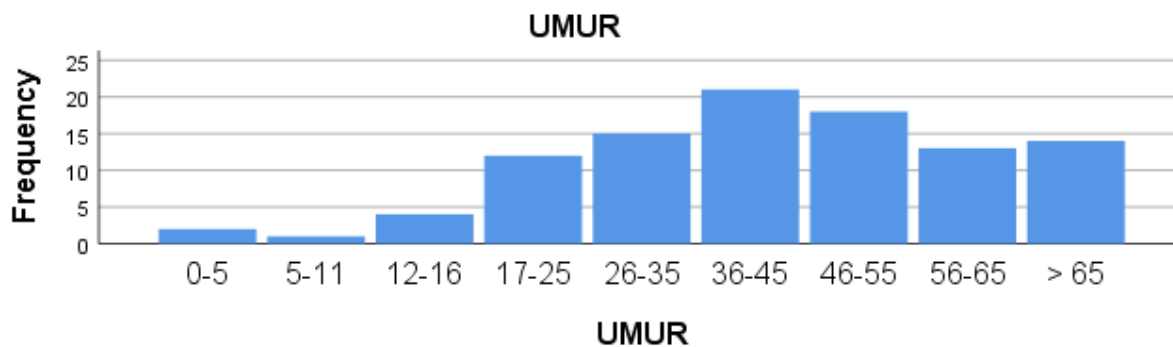
Gambar 1. Grafik batang proporsi pasien penderita COVID-19 pada tahun 2020 berdasarkan jenis kelamin



Tabel 2. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien yang Menderita COVID-19 di Rumah Sakit Putri Hijau Periode 2020 Berdasarkan Umur

Umur	Frekuensi	Percent
0-5	2	2,0
5-11	1	1,0
12-16	4	4,0
17-25	12	12,0
26-35	15	15,0
36-45	21	21,0
46-55	18	18,0
56-65	13	13,0
> 65	14	14,0
Total	100	100,0

Gambar 2. Grafik batang proporsi pasien penderita COVID-19 pada tahun 2020 berdasarkan umur.



Tabel 3. Tabel Silang Neutrofil-Limfosit Dengan Hasil Pemeriksaan PCR pada Pasien-pasien yang Menderita COVID-19 di Rumah Sakit Putri Hijau Periode 2020

		PCR				TOTAL		P-value
		+		-		N	%	
		N	%	N	%			
NLR	MENINGKAT	37	37,0	6	6,0	41	41,0	0,504
	TIDAK MENINGKAT	50	50,0	7	7,0	59	59,0	
	TOTAL	87	87,0	13	13,0	100	100,0	

DISKUSI

Data yang diperoleh dari hasil penelitian yang dilakukan dengan menggunakan jumlah sampel sebanyak 100 data rekam medis, dengan menggunakan

teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah rumus *Lemeshow*, data yang diperoleh dari data sekunder yaitu rekam medis yang didapatkan dari hasil pemeriksaan Rasio Neutrofil-Limfosit dan pemeriksaan PCR.

COVID-19 dengan Jenis Kelamin

Pada tabel 4.1 berdasarkan profil jenis kelamin di Rumah Sakit Putri Hijau Medan dengan perhitungan statistik diperoleh mayoritas laki-laki sebanyak 61 orang (61.0%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian (Naaraayan, dkk 2020). Ada beberapa mekanisme di mana pria beresiko lebih tinggi terkena COVID-19 daripada wanita. Hormon seks dan aktivitas gen terkait-X, yang keduanya memodulasi respon imun bawaan dan adaptif terhadap infeksi virus.¹⁴

Perbedaan biologis lainnya mungkin berhubungan dengan perbedaan jenis kelamin pada reseptor Angiotensin-Converting Enzyme (ACE2). Jalur utama infeksi SARS-CoV-2 adalah melalui reseptor ACE2.¹⁴ Telah terbukti tingkat ACE 2 laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Selain itu, ada perbedaan mencolok dalam kepadatan reseptor ACE2 di organ reproduksi yaitu testis memiliki tingkat ACE2 yang jauh lebih tinggi daripada ovarium.¹⁴ Dengan demikian, kerentanan yang lebih tinggi terhadap COVID-19 pada pria mungkin berasal dari efek sitopatik langsung dari virus dengan peningkatan entri seluler yang dimediasi ACE2. Memang pada infeksi SARS-CoV-1, yang juga menggunakan ACE2 sebagai reseptornya, pria terbukti memiliki viral load yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita.¹⁴

Menurut jurnal yang ditulis oleh Efrina dkk telah menunjukkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena infeksi daripada perempuan untuk penyakit *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), dan infeksi COVID-19.³¹ Beberapa mekanisme yang menyebabkan laki-laki lebih rentan terinfeksi COVID-19 antara lain hormon seks dan

aktivitas terkait gen X yang berperan dalam memodulasi respon imun bawaan dan adaptif saat terinfeksi virus.¹⁵

Menurut studi yang dilakukan oleh Eferina dkk mengatakan bahwa laki-laki memiliki jumlah ACE 2 yang tinggi dalam sirkulasi dan paru-paru dibandingkan perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian ini dimana laki-laki lebih banyak terinfeksi COVID-19 daripada perempuan dan mendapatkan perawatan di rumah sakit.¹⁵

COVID-19 dengan Umur

Berdasarkan tabel 4.2 menunjukkan bahwa umur pasien mayoritas berusia antara 36-45 sebanyak 21 orang (21.0%). Temuan oleh Monod dkk ditemukan bahwa pada tanggal 29 Oktper 2020, usia dewasa dimulai dari 20 sampai 34 dan 35 sampai 49 merupakan kelompok umur yang menularkan SARS-CoV-2 secara terus-menerus. Tingginya angka reproduksi pada orang dewasa dikarenakan mobilitas yang tinggi pada orang dewasa di musim panas dan peningkatan resiko infeksi per lokasi yang dikunjungi oleh tiap orang dewasa di umur 20 sampai 49.¹⁶

Distribusi statistik usia di antara mereka yang meninggal akibat COVID-19 tersedia di beberapa negara. Sebuah publikasi dari Pusat Pengendalian Penyakit China melaporkan 1.023 kematian dan korelasi yang jelas antara usia dan kematian (*Case Fatality Rate* – CFR) dan antara usia dan jumlah kematian yang sebenarnya. Di antara kasus COVID-19, tingkat kematian (CFR) adalah 1,3% pada kelompok usia 50–59 tahun, meningkat terus seiring bertambahnya usia menjadi sepuluh kali lebih tinggi (14,8%) di antara mereka yang berusia di atas 90.¹⁷ Sedangkan jika dibandingkan pada penelitian Burberg dkk mengatakan bahwa semakin tua seseorang maka artinya semakin tinggi juga resiko akan terinfeksi dan terjadinya perburukan pada infeksi COVID-19.

Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan COVID-19

Neutrofil merupakan sel kekebalan alami yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Selama infeksi awal dengan mikroorganisme patogen, sel-sel cenderung cepat berkumpul secara kemotaktik di tempat infeksi dan bertindak dalam pertahanan tubuh dan regulasi kekebalan. Oleh karena itu, ketika neutrofil tubuh berkurang secara signifikan, kekebalan tubuh terganggu dan resiko infeksi meningkat secara signifikan. Limfosit merupakan sel efektor utama dari respon imun manusia, oleh karena itu jumlah limfosit dalam tubuh berkaitan erat dengan sistem imun tubuh dan pertahanan terhadap mikroorganisme patogen yang berkolerasi negatif dengan derajat inflamasi.¹⁴

Selain itu, NLR mengandung dua jenis subtipe leukosit yang mencerminkan keseimbangan neutrofil tubuh, yaitu tingkat jumlah limfosit dan derajat peradangan sistemik. NLR mencerminkan keseimbangan yang lebih baik antara tingkat keparahan inflamasi dan status kekebalan, oleh karena itu, dianggap sebagai penanda yang penting dari respon inflamasi sistemik.¹⁴

Berdasarkan hal ini, peneliti berspekulasi bahwa infeksi COVID-19 yang parah menyebabkan peradangan sistemik yang signifikan dan NLR berperan dalam mencerminkan tingkat keparahan infeksi. Pengamatan secara klinis menunjukkan bahwa beberapa pasien dengan penyakit ringan berkembang menjadi penyakit parah dengan resiko kematian yang tinggi dalam waktu singkat. Keparahan penyakit yang tiba-tiba ini disebabkan oleh onset yang cepat dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan *Multi-Organ Dysfunction* yang terkait dengan “*Cytokine Release Storm*”¹⁴

Nilai NLR juga mampu memprediksi progresivitas penyakit selama pasien dirawat inap di rumah sakit serta berhubungan

dengan lama rawat di rumah sakit. Yang, dkk mendapatkan nilai batas optimal penggunaan NLR sebagai alat prognostik kemungkinan perubahan serangan COVID-19 ringan menjadi berat adalah 3,3.³² Penelitian oleh Liu *et al* menunjukkan *cut-off* NLR > 3.13 dengan sensitivitas spesifisitas 87,5%; 71,7% yang dipakai sebagai faktor resiko independent dari COVID-¹⁸

Tingkat keparahan dari COVID-19 dinilai berdasarkan *the Fifth Revised Trial Version of the Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Guidance*. Bagi yang memenuhi kriteria sebagai berikut, didefinisikan sebagai tipe yang berat: 1. Distres pernafasan dengan laju napas lebih dari 30 kali per menit; 2. Saturasi oksigen $\leq 93\%$ dalam keadaan istirahat; 3. Tekanan parsial oksigen darah arteri (PaO₂) / konsentrasi oksigen (FiO₂) ≤ 300 mmHg.¹⁹ Namun dari hasil penelitian ini pada uji bivariat menunjukkan bahwa berdasarkan tabel 4.3 dari 89 orang (89.0%) dengan peningkatan NLR dan terdiagnosa PCR + sebanyak 37 orang (37.0%) dan dengan tidak peningkatan NLR sebanyak 52 orang (52,0%). Dari 11 orang (11.0%) dengan peningkatan NLR dan terdiagnosa PCR – sebanyak 4 orang (4.0%) dan tidak peningkatan NLR sebanyak 7 orang (7.0%), dengan hasil uji statistik diperoleh hasil $p = 0.504$ artinya bahwa ada hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dan Infeksi COVID-19 dengan Rasio Prevalensi PR = 1.138, jika dibandingkan dengan hasil penelitian yang lain terdapat pula adanya hubungan, namun pada penelitian ini tidak ada hubungan dikarenakan yang pertama kendala dalam sampel yang sangat terbatas sekali dan yang kedua adalah derajat infeksi COVID-19 masih dalam derajat ringan sehingga dalam pemeriksaan PCR + namun pada pemeriksaan NLR tidak meningkat secara signifikan dikarenakan masih infeksi derajat ringan dan penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Putri Hijau Medan yang merupakan Rumah Sakit Umum Tentara yang artinya sekitar 40-45% data rekam

medik juga merupakan rekam medik tentara artinya kesehatan fisik tentara berbeda dengan orang umum sehingga secara fisik juga orang tentara lebih terlatih secara fisiknya dan lebih sehat dibandingkan dengan orang pada umumnya juga.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan tidak ada hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit dengan infeksi COVID-19 karena di dapatkan hasil $p\text{-value} = 0.504$; dengan nilai $PR = 1,138$.

DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati S, Azwar MK. COVID-19 and Indonesia. *Acta Med Indones.* 2020;52(1):84–9.
2. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, Rostami M, Mousavi SA, Mirhoseini SA, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology.* 2020;25(1):383–8.
3. Schröders J, Wall S, Hakimi M, Dewi FST, Weinehall L, Nichter M, et al. How is Indonesia coping with its epidemic of chronic noncommunicable diseases? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179186.
4. Zu ZY, Di Jiang M, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology.* 2020;296(2):E15–25.
5. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6–12.
6. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. *Hematology: Basic principles and practice.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier saunders; 2013.
7. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13698.
8. Usul E, Şan İ, Bekgöz B, Şahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomark Med.* 2020;14(13):1207–15.
9. Amanda DA. Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag.* 2020;2(2):219–23.
10. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with

- coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol.* 2020;92(11):2573–81.
11. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):647.
12. Zhang Y, Zou P, Gao H, Yang M, Yi P, Gan J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as an early new marker in AIV-H7N9-infected patients: a retrospective study. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:911–9.
13. Liu et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>. (2020) 18:206
14. Naaraatan A, Nimkar, Hasan A, Pant S, Durdevic M, Elenius H, et al. Analysis of Male Sex as Risk Factor in Older Adults With Coonavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study From the New York City Metropolitan Region. *Cereus.* 2020;12(8);e99132.
15. Efrina D, Priyanto H, Andayani N, Arliny Y, Yanti B. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as A Marker of COVID-19 Disease Severity in Banda Aceh. *Jurnal Respirologi Indonesia, Vol 41, No. 4, October 2021, ISSN 0853-7704.*
16. Monod M, Blenkinsop A, Xi XY, Hebert D, Bershan S, Tietze S, Baguelin M, Valerie CB, Chen Y, Coupland H, Filippi S, Ish-Horowicz J, McManus M, Mellan T, Gandy A, Hutchinson M, T. Unwin H. Juliette, L. van Elsland S, A. C. Vollmer M, Weber S, Zhu H, Bezancon A, M. Ferguson N, Mishra S, Falxman S, Bhatt S, Ratmann O. Age Group that Sustain Resurging COVID-19 Epidemics in United States. *Research Articiel Summary. Monod et al., Science* 371, 1336 (2021).
17. Burberg K, Freitheim A. COVID-19: The Relationship Between age, comorbidity and Disease Severity – a Rapid Review. [COVID-19: Sammenheng Mellom Alde, Komorbiditet og Sykdomsalvorlighet – en Hurtigoverskit. Hurtigoverskit 2020.] Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2020.
18. Halil F, Anwar MW, Sundari. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predicotr of Severity in Covid-19*

Patients. Jurnal Biologi Tropis, 22
(2): 455 – 460.

19. Amanda DA. Rasio neutrofil-Limfosit pada COVID-19; Sebuah Tinjauan Literatur. Volume 2, Issue 2, Agustus 2020, p. 219 – 223.