



## HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KLINIS PASIEN COVID-19

Fifi Nurliza Aini Tibar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**Corresponding Author:** Fifi Nurliza Aini Tibar, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: [fifinurlizaa@gmail.com](mailto:fifinurlizaa@gmail.com)

**Received** 03 September 2021; **Accepted** 14 September 2021; **Online Published** 29 November 2021

### Abstrak

Penyakit yang baru saja ditemukan pada bulan Desember 2019 adalah COVID-19, penyakit ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Nilai laboratorium yang tidak normal berperan penting untuk membantu mengelompokkan dan menilai prognosis pasien. Pemeriksaan laboratorium yang sederhana seperti pengukuran rasio neutrofil limfosit diketahui dapat digunakan sebagai faktor untuk menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis. Pelaksanaan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19. Metode yang digunakan dalam melakukan penelitian ini adalah menggunakan metode kualitatif berupa studi literatur dari berbagai jurnal nasional dan internasional. Hasil yang didapat pada penelitian ini adalah terdapat hubungan yang kuat antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 dimana pasien dengan nilai NLR > 3,3 memiliki risiko 6,2 kali lebih besar menderita keluhan COVID-19 derajat berat dibandingkan pasien dengan nilai NLR ≤ 3,3.

**Keywords:** COVID-19; Derajat Klinis; Rasio Neutrofil Limfosit

### PENDAHULUAN

Pada akhir Desember 2019 dunia digemparkan dengan berita masuknya virus jenis baru yang berada di kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Dilaporkan bahwa ada beberapa pasien yang masuk di Rumah Sakit dengan diagnosa pneumonia tetapi belum diketahui pasti etiologinya. Setelah ditelusuri lebih lanjut virus tersebut tergolong dalam subgenus *sarbecovirus*. Virus ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome*

*Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).<sup>1</sup> Kemunculan virus ini diduga berasal dari pasar tradisional yang berada di Wuhan.<sup>2</sup> Pada tanggal 12 Februari 2020 wabah ini secara resmi dinamakan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).<sup>1</sup> Kasus oleh virus ini semakin bertambah dengan cepat karena terjadi penularan antar manusia (*human to human transmission*). Karena penyebaran terjadi sangat cepat World Health Organization (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020.<sup>3</sup>

Jumlah kasus sampai pada 26 Agustus 2021 sebanyak 213.752.662 kasus terkonfirmasi dan 4.459.381 kasus kematian di dunia. WHO juga mencatat pada daerah Asia Tenggara kasus positif sejumlah kasus 40.828.589 dan 635.278 kematian. Indonesia merupakan salah satu negara di Asia Tenggara yang memiliki prevalensi kasus yang tinggi yaitu sampai 26 Agustus 2021 di Indonesia sebanyak 4.043.736 kasus yang dikonfirmasi, dan 130.182 kasus kematian.<sup>4,5</sup>

Pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 sebagian memiliki gejala pernafasan yang berat yang berpotensi mengancam nyawa. Namun, banyak juga individu yang terinfeksi tidak mengalami tanda atau gejala, atau hanya gejala ringan - berat. Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan gejala demam, *fatigue*, myalgia, batuk, nyeri tenggorokan, pilek, dan bersin.<sup>3</sup> Pasien dengan COVID-19 derajat sedang didefinisikan sebagai pasien dengan gejala dan tanda klinis pneumonia. Demam, batuk, takipneu, dapat disertai ronki atau *wheezing* pada auskultasi paru tanpa tanda distress napas dan hipoksemia. Infeksi COVID-19 derajat berat didefinisikan sebagai pasien dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: 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 (PaO<sub>2</sub>) / konsentrasi oksigen (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$ mmHg (Qin et al, 2020).<sup>6</sup> Beberapa kasus yang berat memiliki komorbid, seperti hipertensi, diabetes, gagal jantung dan insufisiensi renal (Yang et al, 2020).<sup>7</sup>

Dari beberapa penelitian menunjukkan nilai laboratorium yang tidak normal pada pasien yang dirawat inap dapat memprediksi luaran yang lebih berat. Nilai laboratorium yang tidak normal berperan penting untuk membantu mengelompokkan dan menilai prognosis pasien sehingga dapat memberikan terapi lebih awal yang diharapkan dapat mencapai luaran yang lebih baik.<sup>8</sup> Pemeriksaan

laboratorium yang sederhana seperti pengukuran rasio neutrofil limfosit diketahui dapat digunakan sebagai faktor untuk menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis (Lee et al, 2020).<sup>9</sup> Tujuan dari penulisan ini adalah untuk melihat apakah terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19.

## ISI

### METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *literature review* dari berbagai jurnal nasional maupun internasional. Kemudian sumber bacaan yang telah diperoleh dianalisis dengan metode sistematis *literature review* yang meliputi aktivitas pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu.

### HASIL PENELITIAN

Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Pramana dkk., didapatkan dari 137 kasus COVID-19 pada bulan Juni - Desember 2020, sebanyak 61 kasus (44,5%) tergolong kasus COVID-19 derajat berat. Kejadian COVID-19 lebih banyak didapatkan pada jenis kelamin laki-laki pada sebanyak 82 orang (59,9%) dan sebanyak 55 orang (44,1%) didapatkan pada perempuan. Kasus COVID-19 pada pasien dewasa didapatkan terjadi pada rentang usia 20 – 89 tahun (mean value 51,96  $\pm$  SD 14,69). Nilai NLR pasien COVID-19 didapatkan dengan nilai NLR terendah 1,1 dan tertinggi 68,9 dengan rata-rata nilai NLR 7,398.<sup>10</sup>

Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh antara pasien dengan nilai NLR  $> 3,3$  memiliki risiko 6,2 kali lebih besar menderita keluhan COVID-19 derajat berat dibandingkan pasien dengan nilai NLR  $\leq 3,3$  (IK 95% = 2,6-14,5; P-value  $< 0,001$ ). Hasil kalkulasi mendapatkan bahwa dari 88 kasus COVID-19 dengan

nilai NLR > 3,3, didapatkan 56 kasus (63,6%) tergolong sebagai kasus COVID-19 derajat berat. Sedangkan, dari 49 kasus COVID-19 dengan nilai NLR ≤ 3,3, hanya 5 kasus (10,2%) yang tergolong sebagai kasus COVID-19 derajat berat.<sup>10</sup>

Baru-baru ini diterbitkan retrospektif, *multi-center*, studi sampel besar di 43 lokasi dari 10 provinsi di Cina, di mana 635 pasien dengan COVID terdaftar. Dari jumlah tersebut, kasus ringan adalah 86 (14%), kasus biasa [486 (76%)] dan kasus berat [63 (10%)], gejala umum pada awal penyakit adalah batuk [356 (56%)], demam dan sesak napas. Rata-rata NLR dari 635 pasien adalah  $4,04 \pm 4,68$  dan peningkatan NLR dikaitkan dengan perburukan perjalanan klinis [kasus ringan (NLR  $2,73 \pm 2,28$ ), kasus biasa/sedang (NLR  $3,58 \pm 3,07$ ), kasus berat (NLR  $9,38 \pm 10,52$ ),  $p < 0,0001$ . Area di bawah kurva (AUC) NLR adalah 0,727 dan nilai *cut-off* adalah 4,06, serta AUC limfosit adalah 0,719 dan nilai *cut-off* adalah 0,765. NLR sebagai penanda inflamasi dengan karakteristik cepat dan nyaman, NLR 2.22 dapat digunakan sebagai indikator prediksi untuk pengenalan awal COVID-19 dan memfasilitasi deteksi tepat waktu; sedangkan NLR 4,06 dan jumlah limfosit 0,765 merupakan indikator prediksi untuk COVID-19 berat (Ma et al, 2020).<sup>11</sup>

## PEMBAHASAN

Sistem kesehatan dan medis di seluruh dunia berada dalam konfrontasi kasar dengan Pandemi COVID-19. Artikel yang baru-baru ini diterbitkan telah menganalisis parameter demografi, klinis, dan laboratorium untuk diagnosis dini dan stratifikasi risiko (Zhou et al, 2020, Song et al, 2020). Hitung darah lengkap rasio neutrofil limfosit yang dihitung tampaknya membantu untuk skrining dan deteksi infeksi virus corona.<sup>12,13</sup>

Dari hasil penelitian didapatkan pasien COVID-19 dengan nilai NLR > 3,3 berisiko lebih besar dibandingkan

dengan nilai NLR ≤ 3,3. Pasien-pasien dengan COVID-19 derajat berat umumnya didapatkan dengan neutrofilia dan limfopenia akibat terjadinya proses inflamasi luas yang merupakan mekanisme patofisiologi utama yang terjadi pada COVID-19. Pada kondisi ini akan didapatkan neutrofil yang tinggi dan limfosit yang rendah sehingga menghasilkan nilai hitung neutrofil banding limfosit yang tinggi dan umumnya sesuai dengan tingkat keparahan serangan COVID-19.<sup>14,15,16</sup> Penelitian yang dilakukan Ding, dkk. menemukan nilai limfosit jauh lebih rendah pada pasien derajat berat saat awal masuk rumah sakit dan cenderung sulit untuk pulih dan sembuh selama masa perawatan. Selain itu juga ditemukan hubungan NLR dengan tingkat keparahan penyakit dengan NLR yang jauh lebih tinggi pada pasien COVID-19 derajat berat.<sup>16</sup>

Wang, dkk. pada penelitiannya mendapatkan bahwa nilai NLR 3,328 memiliki nilai prediktif yang baik dalam memprediksi kejadian mortalitas pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 84%. Nilai NLR juga mampu memprediksi progresivitas penyakit selama pasien dirawat inap di rumah sakit serta berhubungan dengan lama rawat di rumah sakit.<sup>5</sup> Sejalan dengan hasil penelitian Yang, dkk. yang mendapatkan nilai batas optimal penggunaan NLR sebagai alat prognostik kemungkinan perubahan derajat klinis COVID-19 ringan menjadi berat adalah dengan nilai NLR 3,3. Temuan yang juga disebutkan yaitu pasien COVID-19 usia > 49,5 tahun dengan derajat tidak berat dan nilai NLR > 3,3 harus mendapatkan observasi yang lebih ketat karena sekitar 46,1% dari kelompok pasien ini didapatkan kemudian mengalami derajat klinis yang berat setelah rata-rata 6,3 hari perawatan di rumah sakit.<sup>17</sup> Eslamijouybari, dkk. juga mendapati adanya hubungan nilai NLR dengan derajat berat COVID-19 pada pasien, dimana didapatkan nilai NLR yang lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 serangan berat. Namun terdapat sedikit perbedaan pada penelitian ini yang menggunakan batas nilai NLR > 3,1.<sup>18</sup>

Bentuk penyakit menular COVID-19 yang simptomatik dan ringan dikaitkan dengan jumlah leukosit dan NLR yang normal, atau bahkan dengan leukopenia  $< 4,0 \times 10^9/\mu\text{l}$  dan NLR yang lebih rendah  $< 1,2$ . Kasus yang parah disertai dengan leukositosis dan peningkatan nilai NLR, lebih tinggi dari 3,13 atau lebih tinggi dari 5,0. Perjalanan COVID-19 yang parah dikaitkan dengan peningkatan nilai NLR dan D-dimer selama 14 hari pertama dan rumit dengan perkembangan sindrom pernapasan akut yang parah (SARS).<sup>19,13,20</sup> Tanda-tanda klinis khas SARS adalah sesak napas, takipnea lebih dari 24 napas / menit, hipoksemia berat dan pneumonia bilateral yang dikonfirmasi CT.<sup>12</sup> Prognosis buruk COVID-19 ditandai dengan pneumonia bilateral parah yang sedang berlangsung, mengembangkan akut kegagalan pernafasan atau ARDS dengan hipoksemia berat dan indeks oksigenasi sangat rendah  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150-100 \text{ mmHg}$ , yang harus dirawat dengan ventilasi mekanis buatan. Komplikasi lainnya adalah infeksi super bakteri, syok sirkulasi, sindrom disfungsi multiorgan dan bahkan kematian.<sup>21</sup>

Rasio neutrofil limfosit adalah parameter yang dapat digunakan sendiri atau bersama-sama dengan biomarker lain seperti kadar D-dimer, feritin serum, troponin dan kadar CRP, PCT, IL-6, untuk skrining, diagnosis/deteksi dini dan prognosis COVID-19.<sup>21</sup>

## SIMPULAN

Dari *literature review* ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19. Hal ini menunjukkan bahwa seiring meningkatnya derajat klinis infeksi COVID-19 maka semakin tinggi pula nilai rasio neutrofil limfosit

## DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. Riadi A. Pedoman dan Pencegahan Coronavirus (COVID-19). *Math Didact J Pendidik Mat*. 2019;4:1–214.
3. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that cause it [Internet]. WHO. 2020 [cited 26 Agustus 2021]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) situation report [Internet]. WHO. 2019 [cited 26 Agustus 2021]. Available from: <https://covid19.who.int/table?tableDay=yesterday&tableChartType=heat>
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. Situasi terkini perkembangan Corona virus. Kemenkes RI. 2021 [cited 26 Agustus 2021]. Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/>
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
7. Yang AP, Liu J, Tao W, & Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, dNLR and PLR in COVID-19 patients. *International*

- immunopharmacology 2020, 106504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
8. Christensen B, Favalaro EJ, Lippi G, Cott EMV. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:645-849.
  9. Lee S, Kim NY, Na SH, et al. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine* 2018; 97(26). doi: 10.1097/MD.00000000000011138
  10. Pramana IGAASPP, Masyuni PUS, & Surawan IDP. Nilai rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor kasus COVID-19 serangan berat pada pasien dewasa. *Intisari Sains Medis* 2021; 12(2): 530-3.
  11. Ma Y, Shi N, Fan Y, Wang J et al. Predictive Value of Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for Diagnosis and Worse Clinical Course of the COVID-19: Findings from Ten Provinces of China. China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
  12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  13. Song CY, Xu J, He JQ, Qiang Lu YW. COVID-19 early warning core: a multiparameter screenogn tool to identify highly suspected patients. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20031906>
  14. Susilo A, Rumede M, Pitoyo CW, Santsoso WD, Yulianti M, dkk. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Pustaka Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2020; 7 (1): 45-67.
  15. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, dkk. Ratios of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Predict all-cause Mortality in Inpatients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Retrospective Cohort Study in a Single Medical Center. *Epidemiology and Infection.* 2020; 148 (211): 1-8.
  16. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, Lou J, Liu Z. Dynamic Profile and Clinical Implications of Hematological Parameters in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(8): 1365- 71.
  17. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. The Diagnostic and Predictive Role of NLR, d-NLR, and PLR in COVID-19 Patients. *International Immunopharmacology.* 2020; 84:106504.
  18. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Vahedi L, Hedayatizadeh-Omran A, Vahdei L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship with Disease Prognosis. *Caspian J Intern Med.* 2020; 11 (suppl1): 531-5.
  19. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Song, M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>
  20. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L et al. The Clinical Implication of dynamic Neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A

retrospective study in Shuzhou China. *Thrombosis Res* 2020;192: 3–8.

21. Zahorec R , Hulin I, Zahorec P. COVID-19 DIAGNOSIS AND STRATIFICATION: Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratisl Med J* 2020; 121(7):466 – 70.