



PERBANDINGAN DERAJAT KEPARAHAN TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL, LIMFOSIT DAN *NEUTROPHILE TO LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) PADA PASIEN COVID-19

Tetty Rohani Sinurat^{1✉}, Wimba Widagdo Dinutanayo¹, Aditya², Agus Purnomo¹

¹Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Tanjungkarang, Indonesia

²UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung, Indonesia

Info Artikel	Abstrak
<p><i>Sejarah Artikel:</i> Diterima 24 Juli 2022 Disetujui 30 Juli 2022 Di Publikasi 31 Juli 2022</p> <p>Kata kunci : COVID-19; Neutrofil, Limfosit; NLR.</p>	<p><i>Coronavirus diseases</i> 2019 (COVID-19) merupakan penyakit baru yang menggemparkan dunia pada Desember 2019 yang kemudian menyebar luas hingga ke 190 negara di dunia. Peningkatan rasio neutrofil limfosit (NLR) dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan prognosis yang buruk. Penelitian ini bertujuan untuk menghitung adanya perbandingan jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan NLR pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan <i>cross-sectional</i>. Analisis data dilakukan dengan uji Kruskal walis. Penelitian dilakukan di RSUD Ragab Begawe Caram Kabupaten Mesuji dengan menganalisis data hasil lab hematologi rutin dari bulan Januari hingga Oktober 2021. Subyek penelitian ini berjumlah 232 pasien positif COVID-19 yang melakukan pemeriksaan hematologi rutin dan berusia > 18 tahun. Hasil analisis data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara jumlah neutrofil antar derajat keparahan dengan p-value 0,000. Terdapat perbedaan bermakna antara jumlah limfosit antar derajat keparahan dengan p-value 0,003 dan terdapat perbedaan bermakna antara NLR antar derajat keparahan penyakit dengan p-value 0,000.</p>

COMPARISON OF SEVERITY LEVEL TO THE COUNT OF NEUTROPHIL, LYMPHOCYTE AND NEUTROPHILE TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) IN COVID-19 PATIENTS

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a new disease that shocked the world in December 2019, and then spread widely in the world. An increase in the neutrophil to lymphocyte ratio may reflect an increased inflammatory process and a poor prognosis. This study aims to calculate the comparison of the number of neutrophils, lymphocytes, and NLR in mild, moderate, and severe COVID-19 patients. This study is an observational study with a cross-sectional design. Data analysis was carried out with the Kruskal Wallis test. The study was conducted at the Ragab Begawe Caram Hospital in February-March 2022. The sample of this study was the medical records of 232 positive COVID-19 patients who had routine blood tests and were > 18 years old. The results of data analysis showed that there was a significant difference between the number of neutrophils compared to the degree of severity with a p-value of 0.000. There is a significant difference between the number of lymphocytes compared to the severity level with a p-value of 0.003 and there is a significant difference between the NLR compared to the severity level with a p-value of 0.000.

✉ **Alamat korespondensi:**

Poltekkes Tanjungkarang, Bandar Lampung - Lampung, Indonesia
Email: tettysinurat0102@gmail.com

ISSN 2442-5478

Pendahuluan

COVID-19 adalah penyakit baru yang menggemparkan dunia di akhir Desember 2019. Kasus pertama virus ini dikaitkan dengan penyakit pneumonia misterius yang merebak di Wuhan, China. Virus ini kemudian menyebar secara luas di China hingga lebih dari 190 negara di dunia. Jumlah kematian akibat COVID-19 di Kabupaten Mesuji sangat tinggi yaitu mencapai 10% (<https://covid19.lampungprov.go.id/> diakses pada 28 Februari 2022).

Berdasarkan gejala klinisnya, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, gejala ringan, sedang, berat dan kritis (PDPI et al., 2020). SARS-CoV-2 menginfeksi sel-sel pada saluran napas dan akan berikatan dengan reseptor ACE2 serta membuat jalan masuk ke dalam sel (Susilo et al., 2020). Respon imun selular yang paling penting untuk melawan virus adalah leukosit. Limfosit merupakan leukosit utama yang berperan dalam proses imunologi. Limfosit T berperan dalam mencari dan menghancurkan sel yang dianggap asing, seperti sel yang terinfeksi virus. Sementara limfosit B berperan dalam pembuatan antibodi. Neutrofil berperan penting dalam proses fagositosis yaitu menyerang dan menghancurkan mikroba patogen (Blann et al., 2014).

Nilai normal jumlah neutrofil dalam darah adalah 6500 sel/ μ l dan nilai normal jumlah limfosit dalam darah adalah 2500 sel/ μ l (Turgeon, 2010), sedangkan NLR mempunyai batasan cut off yaitu 3,13 (BBKPM, 2020).

Temuan laboratorium yang paling umum ditemukan pada 83% pasien COVID-19 yang dirawat inap adalah limfopenia (CDC, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Permana et al., 2021), didapatkan hasil limfosit menurun pada laki-laki sebesar 26,7% dan perempuan sebesar 16,7%.

Salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistematis yang secara luas digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien dengan pneumonia karena virus adalah neutrophil to lymphocyte ratio (NLR). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit ini dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan

dengan prognosis yang buruk (Lagunas-Rangel, 2020). Hampir semua penelitian yang dipublikasikan menunjukkan bahwa NLR cenderung lebih tinggi pada kasus COVID-19 yang parah, jumlah neutrofil lebih tinggi dan jumlah limfosit yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang ringan (Qin et al., 2020); (Zhang H, 2020). Jumlah neutrofil, limfosit dan NLR berperan dalam pemantauan imun dan respon inflamasi dalam tubuh. Maka dari itu, penting untuk dilakukan pemantauan jumlah neutrofil, limfosit dan NLR yang diharapkan dapat memberikan gambaran dalam penanganan dan prognosis pasien COVID-19.

Berdasarkan hal tersebut di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan yaitu bagaimanakah perbandingan jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan NLR pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat di Rumah Sakit Umum Daerah Ragab Begawe Caram.

Penelitian ini bertujuan untuk menghitung adanya perbandingan jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan NLR pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat, serta menghitung distribusi frekuensi jumlah neutrophil, limfosit dan NLR pada pasien COVID-19.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah rancangan cross-sectional. Sampel penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang melakukan pemeriksaan hematologi rutin dan berusia > 18 tahun. Jenis data dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari catatan rekam medis pasien COVID-19 dengan derajat keparahan ringan, sedang dan berat di RSUD Ragab Begawe Caram Mesuji di bulan Januari sampai Oktober tahun 2021. Data yang didapat kemudian dianalisis menggunakan uji Kruskal wallis.

Hasil dan Pembahasan

Total sampel pada penelitian ini sebanyak 232 pasien COVID-19. Karakteristik subjek pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

	Derajat Keparahan		
	Ringan (n=66)	Sedang (n=81)	Berat (n=85)
Usia dan jenis kelamin			
18 - 25 thn (L)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)
(P)	1 (1,5%)	0	0
26 - 45 thn (L)	4 (6,1%)	7 (8,7%)	3 (3,5%)
(P)	14 (21,2%)	12 (14,8%)	9 (10,6%)
46 – 65 thn (L)	16 (24,2%)	18 (22,2%)	25 (29,4%)
(P)	20 (30,3%)	31 (38,2%)	29 (34,1%)
> 65 thn (L)	8 (12,1)	8 (9,9%)	11 (12,9%)
(P)	3 (4,6)	4 (4,9%)	7 (8,3)
Tanda dan gejala			
Demam	45 (68%)	53 (66%)	44 (52%)
Batuk	40 (61%)	58 (72%)	39 (46%)
Nyeri tenggorokan	16 (24%)	15 (19%)	4 (5%)
Hidung tersumbat	10 (15%)	9 (11%)	6 (7%)
<i>Anosmia</i>	16 (24%)	14 (17%)	10 (12%)
Sakit kepala	14 (21%)	15 (19%)	14 (16%)
Diare	12 (18%)	18 (22%)	12 (14%)
Sesak napas	16 (24%)	46 (57%)	51 (60%)
<i>Takipnea</i>	8 (12%)	15 (19%)	15 (18%)
Pneumonia	0	71 (88%)	71 (84%)
Penurunan kesadaran	0	0	51 (60%)
Sp O2 ≤ 93%	0	3 (4%)	58 (68%)
ARDS	0	0	12 (14%)

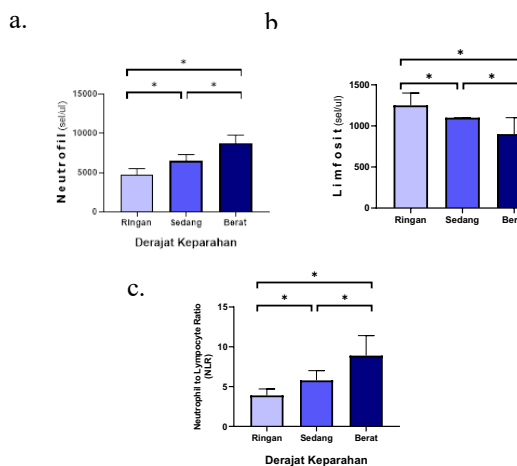
Tabel 2. Distribusi Frekuensi Jumlah Neutrofil, Limfosit dan NLR Pasien COVID-19 Derajat Ringan, Sedang dan Berat

	Derajat Keparahan		
	Ringan	Sedang	Berat
Neutrofil (sel/μl)			
- Mean	5664	7302	10400
- Median	4800	6500	8800
- Std Dev	3660	3734	7051
- Min	1600	2500	1800
- Max	19000	20000	44300
Limfosit (sel/μl)			
- Mean	1421	1190	993
- Median	1250	1100	900
- Std Dev	963	720	501
- Min	400	200	200
- Max	7100	4700	2600
NLR			
- Mean	4,91	8,15	13,38
- Median	4,00	5,78	8,89
- StdDev	4,32	6,98	11,94
- Min	1,11	1,14	1,64
- Max	28,95	50,00	78,50

Berdasarkan data yang telah dianalisis, didapatkan rata-rata jumlah neutrofil pada pasien COVID-19 derajat keparahan ringan adalah sebesar 5664 sel/ μ l (SD 3660 sel/ μ l), rata-rata jumlah neutrofil pada derajat keparahan sedang sebesar 7302 sel/ μ l (SD 3734 sel/ μ l) dan rata-rata jumlah neutrofil pada derajat keparahan berat sebesar 10400 sel/ μ l (SD 7051 sel/ μ l).

Nilai rata-rata jumlah limfosit pada pasien COVID-19 derajat keparahan ringan adalah sebesar 1421 sel/ μ l (SD 963 sel/ μ l), rata-rata jumlah limfosit pada derajat keparahan sedang sebesar 1190 sel/ μ l (SD 720 sel/ μ l) dan rata-rata jumlah limfosit pada derajat keparahan berat sebesar 993 sel/ μ l (SD 501 sel/ μ l).

Sedangkan nilai rata-rata NLR pada pasien COVID-19 derajat keparahan ringan adalah sebesar 4,91 (SD 4,32), rata-rata NLR pada derajat keparahan sedang sebesar 8,15 (SD 6,98) dan rata-rata NLR pada derajat keparahan berat sebesar 13,38 (SD 11,94).



Gambar 1.1 a. Grafik Median \pm SD Jumlah Neutrofil dibandingkan Derajat Keparahan; b. Grafik Median \pm SD Jumlah limfosit dibandingkan Derajat Keparahan; c. Grafik Median \pm SD NLR dibandingkan Derajat Keparahan.

Hasil dalam penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan NLR pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat, hal ini sesuai dengan penelitian(Qin et al., 2020) yang memperlihatkan bahwa jumlah neutrofil lebih tinggi pada kelompok derajat parah dibandingkan kelompok derajat tidak parah ($4,3$ vs $3,2 \times 10^9$ sel/L). Sedangkan jumlah limfosit lebih rendah pada kelompok derajat parah dibandingkan dengan kelompok derajat tidak parah ($0,8$ vs $1,0 \times 10^9$ sel/L) dan NLR lebih tinggi pada kelompok derajat parah dibandingkan kelompok derajat tidak parah yaitu sebesar ($5,5$ vs $3,2$).

Penelitian serupa juga dilakukan oleh Wang., et al (2020) dengan hasil jumlah neutrofil lebih tinggi pada kelompok derajat berat dibandingkan kelompok derajat sedang ($10,51 \pm 5,10$ vs $6,69 \pm 3,83 \times 10^9$ sel/L). Jumlah limfosit lebih rendah pada kelompok derajat berat dibandingkan kelompok derajat sedang ($0,50 \pm 0,39$ vs $1,34 \pm 0,78 \times 10^9$ sel/L). Sedangkan NLR lebih tinggi pada kelompok derajat berat dibandingkan kelompok derajat sedang ($29,9 \pm 18,7$ vs $7,93 \pm 8,36$). Penelitian yang dilakukan oleh Wu Yingjie., et al (2020) juga menunjukkan jumlah neutrofil lebih tinggi pada kelompok derajat berat dibandingkan kelompok derajat ringan ($7,66$ vs $3,65 \times 10^9$ sel/L). Sedangkan jumlah limfosit lebih rendah pada kelompok derajat berat disbanding kelompok derajat ringan ($0,40$ vs $0,72 \times 10^9$ sel/L).

Saat terjadi inflamasi, neutrofil akan diproduksi lebih banyak dan mempercepat apoptosis limfosit. Rangsangan seperti virus dan produksi sitokin proinflamasi menyebabkan neutrofil melepaskan Neutrophil Extracellular Traps (NETs) suatu asam nukleat yang mampu memerangkap dan membunuh partikel virus. Produksi NETs yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan paru oleh enzim yang terkait NETosis dan berkaitan dengan beratnya penyakit serta luasnya cedera paru. Neutrofil juga diketahui menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS) dalam jumlah besar yang dapat merusak DNA sel dan mengeluarkan virus dari sel. Kemudian melalui Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxic (ADCC) neutrofil dapat langsung membunuh virus. Peningkatan jumlah neutrofil juga dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus seperti IL-6, IL-8 dan faktor nekrosis tumor (Amanda, 2020). (Ortiz-Prado et al., 2020) menyatakan bahwa peningkatan neutrofil yang berlebihan juga merupakan respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (badai sitokin) hingga menyebabkan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) yang merupakan gejala khas pada COVID-19 derajat kritis.

Sitokin normalnya hanya berfungsi sebentar dan akan berhenti saat respon kekebalan tubuh tiba di daerah infeksi. Pada badai sitokin, sitokin terus mengirimkan sinyal sehingga sel-sel kekebalan tubuh terus berdatangan dan bereaksi diluar kendali. Peradangan pada paru-paru dapat terus terjadi meski infeksi sudah selesai (Wang et al., 2020). Badai

sitokin menyebabkan peradangan dan melemahkan pembuluh darah di paru-paru dan menyebabkan cairan meresap ke alveoli sehingga menyebabkan sesak napas, membanjiri pembuluh darah yang akan mempengaruhi pompa oksigen keseluruh tubuh dan akhirnya menyebabkan masalah sistemik di banyak organ yang dikenal dengan Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) yang dapat mengakibatkan kematian.

Menurut penelitian (Li Tan, et al, 2020) tentang Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study penurunan limfosit seiring peningkatan derajat keparahan COVID-19 diakibatkan oleh beberapa mekanisme potensial. Pertama, virus langsung menginfeksi dan membunuh sel limfosit T melalui interaksi reseptor ACE2 dengan protein S virus. Kedua, virus menginfeksi organ limfatik dan menyebabkan kerusakan pada organ sehingga menekan limfopoiesis. Perlu diketahui juga bahwa jaringan sumsum tulang juga mengekspresikan sejumlah kecil reseptor ACE2 pada membran sel haematopoetik sehingga virus dapat menginfeksi sel dan menyebabkan kematian sel. Ketiga, peningkatan jumlah sitokin proinflamasi yang berlebihan menyebabkan apoptosis limfosit.

Seiring berjalannya waktu pasien dengan derajat keparahan ringan bisa saja mengalami perburukan akibat proses inflamasi luas karena infeksi virus. NLR merupakan refleksi dari keseimbangan antara respon imunitas bawaan (neutrofil) dan imunitas adaptif (limfosit). Akibat peningkatan jumlah netrofil dan penurunan jumlah limfosit akan meningkatkan nilai NLR, maka nilai NLR secara umum dapat digunakan sebagai biomarker status inflamasi sistemik sehingga dapat digunakan sebagai prediktor derajat keparahan pasien COVID-19. Penelitian oleh (Wang et al., 2020) mendapatkan hasil bahwa nilai NLR memiliki nilai prediktif yang baik dalam memprediksi kejadian mortalitas pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 84%.

Penutup

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan NLR diantara pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat di RSUD Ragab Begawe caram Kabupaten Mesuji Tahun 2021.

Daftar Pustaka

- Amanda, D. A. (2020). Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur. *Wellness And Healthy Magazine*, 2(2), 219–223. *BBKPM Bandung NLR dan ALC*. Kementrian kesehatan RI, 2020 (n.d.).
- Lagunas-Rangel, F. A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 10, pp. 1733–1734).
- Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y., Guo, M., Liu, Y., Kumar Gali, N., Sun, L., Duan, Y., Cai, J., Westerdahl, D., Liu, X., Xu, K., Ho, K., Kan, H., Fu, Q., & Lan, K. (2020). Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* |, 582.
- M Sopiudin. (2014). *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan by M. Sopiudin Dahlan (z-lib.org).pdf* (pp. 1–49). (n.d.).
- Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez-Barreno, L., Rubio-Neira, M., Guaman, L. P., Kyriakidis, N. C., Muslin, C., Jaramillo, A. M. G., Barba-Ostria, C., Cevallos-Robalino, D., Sanches-SanMiguel, H., Unigarro, L., Zalakeviciute, R., Gadian, N., & López-Cortés, A. (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 98(1).
- Otálora, M. M. C. (2020). Yuliana. *Parque de Los Afectos. Jóvenes Que Cuentan*, 2(February), 124–137.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, & IDAI. (2020). Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020. In *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
- Permana, A., Yari, C. E., & Aditya, A. K. (2021). Gambaran D-Dimer Dan Limfosit Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di RS Haji Jakarta. *Anakes: Jurnal Ilmiah Analisis ...* <http://journal.thamrin.ac.id/index.php/anakes/article/view/523>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768.
- Shereen Adnan, M., Khan,., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection : Emergence , transmission , and characteristics

- of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98.
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O. M., & Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45.
- Tay, M., Meng Poh, C., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. (2019). *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*.
- Turgeon, Mary Louise. (2010). *Clinical Hematologi - Theory and Procedure*. Baltimore: Wolters Kluwer
- Wang, C., Deng, R., Gou, L., Fu, Z., Zhang, X., Shao, F., Wang, G., Fu, W., Xiao, J., Ding, X., Li, T., Xiao, X., & Li, C. (2020). Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Annals of Translational Medicine*, 8(9), 593–593.
- Wiradharma ,D., Pusparini., Alvina., (2017). *Konsep Dasar Immunologi*. Jakarta: Sagung Seto
- Wu, Y., Huang, X., Sun, J., Xie, T., Lei, Y., Muhammad, J., Li, X., Zeng, X., & Zhou, F. (2020). *crossm Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19*. 5(4), 1–11.
- Younes, N., Al-Sadeq, D. W., Al-Jighefee, H., Younes, S., Al-Jamal, O., Daas, H. I., Yassine, H. M., & Nasrallah, G. K. (n.d.). *Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2*.
- Yusra, Y., & Pangestu, N. (2020). Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medica Hospitalia: Journal* .
- Zhang H, Cao X, Kong M, et al.: *Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19*. *Int J Lab Hematol*. 2020, 42:780-7. (n.d.).