

RESEARCH ARTICLE

Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dengan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan Tahun 2021

Nathalia Elizabeth Sipahutar¹, Leonardo Basa Dairi², Joseph Partogi Sibarani², Jenny Ria Sihombing³

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

³Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan

Korespondensi: Nathalia Elizabeth Rouli Sipahutar, Email: nathaliasipahutar@gmail.com

Abstract

Background: COVID-19 is a disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which is rapidly transmitted in humans. Systemic inflammation will cause changes in leukocytes in the circulation which can lead to neutrophilia and lymphocytopenia. In COVID-19, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) can be used as a predictor of disease severity in the early stages. An increase in NLR can reflect an increased inflammatory process and can predict severity.

Objective: This study aims to determine relationship between NLR and the severity of COVID-19 patients at Martha Friska Hospital Medan in 2021.

Methods: The design of this research was observational analytic with cross sectional method. Samples was taken from medical records of COVID-19 patients at Martha Friska Hospital Medan from January-March 2021 with consecutive sampling method and obtained 74 samples. This research was done in November 2021. The analysis of the data processed by the univariate frequency distribution table and the SPSS version 25 program was carried out bivariate using the Chi Square test.

Results: From 74 COVID-19 patients, RNL <3.13 obtained 29 people (93%) with mild severity, 2 people (7%) moderate severity and no patients with severe-critical severity. COVID-19 patients with RNL ≥ 3.13 is 6 people (14%) with mild severity, 20 people (46%) with moderate severity, 17 people (40%) with severe-critical severity. This study showed there was a relationship between NLR and the severity of COVID-19 patients ($p=0.000$)

Conclusion: There is a relationship between NLR and the severity of COVID-19 patients at Martha Friska Hospital Medan in 2021.

Keywords: COVID-19 severity, neutrophil-lymphocyte ratio

Abstrak

Latar belakang: COVID-19 adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang bersifat cepat menular sesama manusia. Peradangan yang terjadi secara sistemik dapat menyebabkan perubahan leukosit dalam sirkulasi yang dapat membuat perubahan pada neutrofilia dan limfositopenia. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) pada pasien COVID-19 dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit pada fase awal infeksi penyakit. RNL yang meningkat dapat diartikan sebagai proses peningkatan inflamasi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara RNL dengan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan tahun 2021.

Metode: Penelitian ini memiliki desain analitik observasional dengan metode *cross sectional*. Sampel penelitian diambil dari data rekam medik pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan dari Januari-Maret 2021 dengan metode *consecutive sampling* dan didapatkan 74 sampel. Penelitian dilakukan pada bulan November 2021. Analisis data yang diolah dengan tabel distribusi frekuensi secara univariat dan dengan program SPSS versi 25 dilakukan secara bivariat menggunakan uji *Chi Square*.

Hasil: Dari 74 pasien COVID-19, nilai RNL $<3,13$ didapatkan 29 orang (93%) dengan derajat keparahan ringan, 2 orang (7%) derajat keparahan sedang dan tidak didapatkan pasien dengan derajat keparahan berat-kritis. Pasien COVID-19 dengan RNL $\geq 3,13$, sebanyak 6 orang (14%) derajat keparahan ringan, 20 orang (46%) dengan derajat keparahan sedang, 17 orang (40%) derajat keparahan berat-kritis. Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara RNL dengan derajat keparahan pasien COVID-19 ($p=0,000$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara RNL dengan derajat keparahan pasien COVID-19 di RS Martha Friska Tahun 2021.

Kata Kunci: derajat keparahan COVID-19, rasio neutrofil-limfosit

Pendahuluan

COVID-19 merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dengan sifatnya yang cepat menular ke sesama manusia. Teridentifikasi pertama kali di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada 29 Desember 2019 oleh karena paparan virus SARS-CoV-2 di pasar laut Huanan yang banyak menjual hewan liar. Pada 31 Desember 2019 Cina memberitahukan wabah tersebut pada World Health Organization (WHO). Setelah diteliti, COVID-19 ditetapkan menjadi kedaruratan kesehatan masyarakat yang meresahkan dunia oleh WHO.¹

Kasus COVID-19 meningkat jumlahnya dari waktu ke waktu sejak diumumkan pertama kali ada di Indonesia awal tahun 2020, sehingga memerlukan perhatian dalam menentukan klasifikasi derajat penyakit COVID-19 untuk menentukan penatalaksanaan. Masa inkubasi COVID-19 rata-rata adalah 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Demam dan batuk merupakan gejala yang paling banyak ditemukan pada penderita COVID-19. Sebagian besar dari pasien yang menderita COVID-19 memiliki gejala yang ringan hingga sedang. Sekitar 15% berkembang menjadi pneumonia berat dan sekitar 5% menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok septik dan kegagalan multi organ.²

Klasifikasi derajat keparahan kasus COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.³ Pemeriksaan hematologi rutin yaitu persentase hitung sel leukosit seperti sel neutrofil dan sel limfosit dapat digunakan sebagai identifikasi awal untuk memprediksi kondisi pasien yang beresiko mengalami perburukan gejala COVID-19. Sel neutrofil merupakan jenis sel leukosit dengan persentase terbanyak di dalam darah, dimana sel neutrofil berfungsi untuk kemotaksis, fagositosis, membunuh bakteri yang telah difagositir. Sedangkan sel limfosit berfungsi sebagai respons imun dengan membentuk antibodi.⁴

Peradangan sistemik yang akan menyebabkan perubahan leukosit dalam sirkulasi tubuh dapat menyebabkan terjadinya neutrofilia dan limfositopenia. Peradangan yang terjadi di dalam tubuh dapat dilihat melalui rasio neutrofil-limfosit (RNL). Pada fase awal

perjalanan penyakit, RNL dapat digunakan sebagai prediktor keparahan COVID-19.^{5,6} RNL yang meningkat dapat diartikan sebagai proses peningkatan inflamasi dalam tubuh dan sebagai perkiraan tingkat keparahan penyakit, berkaitan dengan prognosis yang buruk.⁵

Faktor lain yang menjadi penyebab HIV/AIDS masih tetap tinggi adalah perilaku seks bebas dan penggunaan narkoba terutama melalui jarum suntik. Remaja merupakan populasi yang mudah terinfeksi HIV dikarenakan masa transisi menuju dewasa yang cenderung membuat mereka memiliki rasa penasaran yang tinggi, keinginan mencoba banyak hal baru sehingga melakukan kegiatan yang berisiko besar terinfeksi HIV/AIDS.^{7,8,9} Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku remaja SMA Galang tentang HIV/AIDS.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 dan sampel penelitian diambil dari data rekam medik pasien COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan periode Januari-Maret 2021 dengan metode *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi yaitu pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat dengan data rekam medik lengkap (umur ≥ 18 tahun, jenis kelamin, rasio neutrofil-limfosit, tanda dan gejala). Penelitian ini dilaksanakan pada November 2021.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rasio neutrofil-limfosit (RNL), dengan *cut-off* $< 3,13$ dinyatakan normal^{2,4}, variabel terikat yaitu derajat keparahan pasien COVID-19. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara rasio neutrofil-limfosit (RNL) dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19 menggunakan uji *Chi Square* dengan signifikansi $p < 0,05$. Pada penelitian ini didapatkan total 74 data rekam medik. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.

Hasil

Dari 74 pasien COVID-19 yang menjadi sampel penelitian ini, lebih banyak yang berusia ≥ 50 tahun yaitu sebanyak 54 orang (73%). Untuk jenis kelamin pasien COVID-19 didapatkan laki-laki sebanyak 35 orang (47%), sedangkan perempuan sebanyak 39 orang (53%) (Tabel 1) Lebih banyak pasien COVID-19 yang memiliki nilai rasio neutrofil-limfosit $>3,13$, yaitu sebanyak 44 orang (59%) (Tabel 2). Mayoritas pasien COVID-19 memiliki derajat keparahan ringan (47%), (Tabel 3)

Tabel 1. Karakteristik Pasien COVID-19

Karakteristik	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia	18-50 tahun	20	27
	≥ 50 tahun	54	73
Jenis Kelamin	Laki-laki	35	47
	Perempuan	39	53

Tabel 2. Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) Pasien COVID-19

Nilai RNL	Frekuensi (n)	Persentase (%)
$<3,13$	30	41
$>3,13$	44	59
Total	74	100

Tabel 3. Distribusi Derajat Keparahan COVID-19

Derajat Keparahan	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Ringan	35	47
Sedang	22	30
Berat-Kritis	17	23
Total	74	100

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada 74 pasien COVID-19, RNL $<3,13$ dengan derajat keparahan ringan sebanyak 29 orang (93%), derajat keparahan sedang sebanyak 2 orang (7%) dan dengan derajat keparahan berat-kritis tidak ada (0%). Sedangkan pasien COVID-19, RNL $\geq 3,13$ dengan derajat keparahan ringan sebanyak 6 orang (14%), derajat keparahan sedang sebanyak 20 orang (46%), dan dengan derajat keparahan berat-kritis sebanyak 17 orang (40%). Dari hasil uji Chi-square diperoleh bahwa terdapat hubungan ($p=0,00$) antara nilai RNL dengan derajat keparahan COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan. (Tabel 4)

Tabel 4. Hubungan Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dengan Derajat Keparahan COVID-19

RNL	Derajat Keparahan COVID-19						Nilai p (*)
	Ringan		Sedang		Berat-Kritis		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
$<3,13$	29	93%	2	7%	0	0%	0,00
$\geq 3,13$	6	14%	20	46%	17	40%	
Total	35	47%	22	30%	17	23%	

Pembahasan

Hasil analisis data menyatakan bahwa prevalensi pasien COVID-19 terus meningkat seiring pertambahan usia dengan kelompok usia terbanyak yang menderita COVID-19 adalah kelompok usia ≥ 50 tahun sebanyak 54 orang (73%). Sejalan dengan penelitian Wu, dkk yang meneliti kasus COVID-19 di Cina dengan jumlah pasien 72.314 orang dan didapatkan terbanyak di usia 50-59 tahun (22,4%).⁷ Berdasarkan penelitian Liu, dkk pada 137 pasien COVID-19 didapatkan usia terbanyak 34-73 tahun (41%).² Hasil penelitian Mariana dari 38 orang pasien rawat inap COVID-19 yang ikut dalam penelitian di Rumah Sakit H.Adam Malik Medan dengan usia termuda yaitu 25 tahun dan tertua yaitu 78 tahun.⁸ Berbeda dengan penelitian Lim, pasien COVID-19 paling banyak terkonfirmasi positif pada kelompok usia 15-49 tahun dengan total 56 kasus dari 103 subjek pasien COVID-19, dan kelompok usia 50-64 tahun paling banyak mengidap COVID-19 derajat berat.⁹

Hasil penelitian untuk jenis kelamin pasien COVID-19 terbanyak adalah perempuan sebanyak 39 orang (53%). Penelitian ini sesuai dengan *Ministry of Health and Welfare Korea* didapatkan sebanyak 8.413 pasien COVID-19 Korea Selatan didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 38,5% dan perempuan 61,5%.¹⁰ Hasil penelitian Mariana, dari 38 orang pasien rawat inap COVID-19 yang ikut dalam penelitian di Rumah Sakit H.Adam Malik Medan, 18 orang dari keseluruhan sampel adalah laki-laki (47,4%) dan sisanya sebanyak 20 orang (52,6%) adalah perempuan.⁸ Berbeda dengan penelitian Wu, dkk di Cina didapatkan pasien jenis kelamin laki-laki sebanyak 51,4% dan perempuan 48,6%.⁷ Demikian juga dengan penelitian Lim, mayoritas pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 adalah pasien dengan kelompok jenis kelamin laki-laki sebanyak 57 kasus (55,3%).⁹

Penelitian pada 74 pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan menunjukkan bahwa persentase terbesar pasien COVID-19 berdasarkan nilai RNL adalah $\geq 3,13$ sebanyak 44 orang (59%). RNL merupakan pemeriksaan laboratorium yang memiliki nilai diagnostik tinggi dalam menilai tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.¹¹ Penelitian ini sejalan dengan Pramana, dkk yang menyatakan dari 137 kasus COVID-19 sebanyak 63,6% nilai RNL $\geq 3,13$ dan sebanyak 36,3% nilai RNL $< 3,13$.¹² Penelitian Yang, dkk dan Wang, dkk menggunakan nilai RNL untuk nilai batas optimal RNL $\geq 3,3$ sebagai prediktor derajat keparahan COVID-19.¹³

Pasien COVID-19 yang dirawat inap menunjukkan bahwa persentase derajat keparahan terbanyak dengan derajat ringan sebanyak 35 orang (47%), sedangkan gejala sedang sebanyak 22 orang (30%) , dan derajat berat-kritis sebanyak 17 orang (23%). Berbeda dengan penelitian Lim, didapatkan pasien COVID-19 dengan derajat keparahan ringan sebanyak 33% dan derajat keparahan sedang-berat-kritis sebanyak 67%.⁹ Sejalan dengan penelitian Suastika, dkk yang meneliti kasus COVID-19 dengan jumlah pasien 411 orang dan didapatkan terbanyak dengan derajat keparahan ringan (76,16%).¹¹

Pasien COVID-19 umumnya mengalami neutrofilia dan limfopenia akibat terjadinya proses inflamasi luas didalam tubuh, sehingga menghasilkan nilai hitung neutrofil banding limfosit yang tinggi dan

umumnya sesuai dengan derajat keparahan serangan pasien COVID-19.¹²

Pada hasil penelitian untuk mengetahui hubungan RNL dengan derajat keparahan pasien COVID-19 menggunakan uji statistik *Chi Square* didapatkan pada pasien COVID-19, nilai RNL <3,13 terbanyak pada derajat keparahan ringan sebanyak 29 orang (93%). Sedangkan pasien nilai RNL ≥3,13 terbanyak dengan derajat keparahan sedang sebanyak 20 orang (46%). Dari hasil penelitian ini terdapat hubungan yang signifikan ($p=0,00$) antara nilai RNL dengan derajat keparahan COVID-19 di Rumah Sakit Martha Friska Medan. Sejalan dengan penelitian Liu,dkk didapatkan hubungan nilai RNL ≥3,13 dengan derajat keparahan sedang-berat-kritis ($p=0,003$). Peningkatan nilai RNL pasien COVID-19 menandakan akan terjadinya indikasi kondisi pasien mengalami perburukan.² Pada penelitian Pramana, dkk didapatkan pengaruh antara pasien dengan nilai RNL > 3,3 yang memiliki risiko 6,2 kali lebih besar menderita keluhan COVID-19 serangan berat dibandingkan pasien dengan nilai RNL ≤ 3,3.¹² Eslamijouybari M, dkk meneliti hubungan RNL dengan derajat keparahan COVID-19, didapatkan nilai RNL lebih tinggi pada pasien COVID-19 serangan derajat berat.¹⁴

Suastika, dkk mendapatkan pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RS Universitas Udayana, Bali, Indonesia, bahwa RNL pada kasus yang parah secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kasus yang tidak parah. RNL menunjukkan terjadinya reaksi inflamasi sistemik yang memicu terjadinya badai sitokin yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, sehingga RNL dapat menjadi biomarker untuk menilai keparahan penyakit pada pasien COVID-19.¹¹ Hasil ini konsisten dengan studi oleh Sun,dkk yang menemukan kelainan pada sel darah tepi pasien COVID-19, terutama penurunan jumlah limfosit. Respon imun terhadap virus tergantung pada fungsi limfosit. Inflamasi sistemik dapat menekan imunitas seluler akibat penurunan jumlah limfosit CD4+. Jumlah limfosit yang rendah dapat menyebabkan gangguan pada sistem pertahanan tubuh, menyebabkan terjadinya infeksi sekunder yang disebabkan mikroorganisme lain bakteri lebih cepat terjadi pada pasien COVID-19 yang parah.¹⁵

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan rasio neutrofil-limfosit (RNL) terhadap derajat keparahan pasien COVID-19.

Daftar Pustaka

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *NEJM.org* [Internet]. 2020 [dikutip 30 Mei 2021];382(13):9. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121484/pdf/NEJMoa2001316.pdf>
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. [dikutip 6 Juli 2021];18(1):206. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020 [Internet]. [dikutip 6 Juli 2021]. Tersedia pada: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
- Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (United States)* [Internet]. 2018 Jun 1 [dikutip 4 Juni 2021];97(26). Tersedia pada: <http://pmc/articles/PMC6039688/>
- Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [dikutip 4 Juni 2021]. p. 1733–4. Tersedia pada: <http://orcid.org/0000-0001->
- Bunawan NC, Sinto R, Harlivasari AD, Nugroho HM. Sistem Penapisan Pasien Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) RSUD Kramat Jati. *Indonesia Journal Chest*. 2020;7(2):32–9.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(13):1239–42.
- Mariana A. Hubungan kadar neutrofil/lymphocyte ratio (NLR) dan monocyte/lymphocyte ratio (MLR) terhadap CKMB dan troponin T pada pasien COVID-19 di RSUP H.Adam Malik. 2021;
- Lim I. Perbedaan jumlah limfosit pada pasien positif coronavirus disease 2019 (Covid-19) derajat ringan, sedang, berat, dan kritis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021;53(9):1689–99.
- Coronavirus Disease-19 (COVID-19), Republic of Korea [Internet]. [dikutip 7 Desember 2021]. Tersedia pada: <http://ncov.mohw.go.kr/en/>
- Suastika W, Ketut N, Suega K. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for assessing the disease severity in Covid-19 Patients. *East J Med*. 2021;26(2):199–230.
- Pramana IGAASP, Masyuni PUS, Surawan IDP. Nilai rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor kasus COVID-19 serangan berat pada pasien dewasa. *Intisari Sains Medis | Intisari Sains Medis* [Internet]. 2021;12(2):530–3.
- Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, et al. 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;
- Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatzadeh-Omran A, Vahedi L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19 patients and control group and relationship with disease prognosis. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020;11(Md):S531–5.
- Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* [Internet].[dikutip 6 Juli 2021];507:174. Tersedia pada: <http://pmc/articles/PMC7194694/>