



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Hubungan *neutrophil-lymphocyte ratio*, *absolute lymphocyte count*, dan *platelet lymphocyte ratio* terhadap derajat keparahan COVID-19



CrossMark

Lusia Nasrani^{1*}

¹Dokter Umum di RS Harapan Keluarga Cikarang, Jawa Barat

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 virus was discovered at the end of 2019 as respiratory infectious disease and has become a pandemic until now, so it is very important to predict the severity of COVID-19. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) are easy, inexpensive, and fast methods as screening tools for the severity of COVID-19. The purpose of this study was to determine the relationship between NLR, ALC, and PLR to the severity of COVID-19.

Methods: This study is an analytic observational study with a cross-sectional research design—retrieving research data using the total sampling method. The

research data are medical records and laboratory examination data from 64 COVID-19 patients at Harapan Keluarga Hospital Cikarang in July–December 2020. The data analysis used was bivariate analysis with chi-square.

Results: There were 64 samples in this study, with the majority of samples being male, the average age was 42 years, the most common symptoms were fever (81.3%) and cough (71.9%), the majority of patients had no comorbidities. There was a significant relationship between NLR, ALC and PLR with the severity of COVID-19 ($p = 0.007$; $p = 0.002$; $p = 0.013$).

Keywords: *Absolute Lymphocyte Count (ALC)*, COVID-19, keparahan, *Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)*, *Platelet Lymphocyte Ratio (PLR)*

Cite This Article: Nasrani, L. 2022. Hubungan *neutrophil-lymphocyte ratio*, *absolute lymphocyte count*, dan *platelet lymphocyte ratio* terhadap derajat keparahan COVID-19. *Intisari Sains Medis* 13(1): 127-130. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1241](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1241)

ABSTRAK

Latar belakang: Virus COVID-19 ditemukan pada akhir tahun 2019 sebagai penyakit infeksi pada pernapasan dan telah menjadi pandemi hingga saat ini, sehingga sangat penting untuk memprediksi derajat keparahan COVID-19. *Neutrophyl Lymphocyte Ratio (NLR)*, *Absolute Lymphocyte Count (ALC)*, dan *Platelet Lymphocyte Ratio (PLR)* merupakan metode yang mudah, murah, dan cepat sebagai alat skrining pada keparahan COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan NLR, ALC, dan PLR terhadap derajat keparahan COVID-19.

Metode: Penelitian ini adalah suatu penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *crosssectional*. Pengambilan data penelitian menggunakan metode *total sampling*. Data

penelitian adalah data rekam medis dan pemeriksaan laboratorium dari 64 pasien COVID-19 di RS Harapan Keluarga Cikarang pada periode Juli–Desember 2020. Analisis data yang digunakan adalah analisis bivariat dengan *chi-square*.

Hasil: Terdapat 64 sampel pada penelitian ini dengan mayoritas sampel merupakan laki-laki, rata-rata usia 42 tahun, gejala yang paling sering ditemukan adalah demam (81,3%) dan batuk (71,9%), mayoritas pasien tidak memiliki komorbid. Terdapat hubungan yang signifikan antara NLR, ALC dan PLR dengan tingkat keparahan COVID-19 ($p = 0,007$; $p = 0,002$; $p = 0,013$).

Simpulan: NLR, ALC, dan PLR memiliki hubungan terhadap derajat keparahan COVID-19.

Kata kunci: NLR, ALC, dan PLR memiliki hubungan terhadap derajat keparahan COVID-19.

Sitasi Artikel ini: Nasrani, L. 2022. Hubungan *neutrophil-lymphocyte ratio*, *absolute lymphocyte count*, dan *platelet lymphocyte ratio* terhadap derajat keparahan COVID-19. *Intisari Sains Medis* 13(1): 127-130. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1241](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1241)

*Korespondensi:

Lusia Nasrani; Dokter Umum di RS Harapan Keluarga Cikarang, Jawa Barat;
lusianasrani09@gmail.com

Diterima: 28-12-2021
Disetujui: 20-02-2022
Diterbitkan: 28-02-2022

LATAR BELAKANG

Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi respiratori akut yang disebabkan oleh infeksi virus kelas *coronaviridae*, yang lebih dikenal dengan *severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). COVID-19 pertama kali ditemukan pada Desember 2019 di Wuhan, Cina, dan kemudian menyebar ke seluruh dunia dan pada 11 Maret 2020 WHO mendeklarasikan bahwa COVID-19 telah menjadi pandemi.¹

Jumlah COVID-19 meningkat secara cepat kemudian menyebar ke berbagai negara. Pada 17 Oktober 2020 dilaporkan bahwa jumlah kasus konfirmasi positif COVID-19 adalah 39.633.171 kasus dengan total 1.109.834 kasus (CFR 2,8%) pada 215 negara. Total 357.762 kasus konfirmasi dilaporkan di Indonesia dengan 12.431 kematian (CFR 3,48%).¹

Rute penularan dari virus ini adalah droplet pernapasan dan kontak erat. Gejala klinis dari infeksi SARS-CoV-2 sangat beragam, dapat berupa infeksi asimtomatis, penyakit pernapasan atas ringan, pneumonia virus berat dengan kegagalan pernapasan, bahkan kematian. Gejala awal yang paling sering dari penyakit ringan/ sedang COVID-19 meliputi *fatigue*, batuk kering, dan demam tinggi, sementara diare, hemoptisis, dan pusing merupakan gejala yang jarang muncul. Beberapa pasien menunjukkan gejala kehilangan indra perasa dan penciuman. Pada stadium infeksi yang lebih lanjut, pasien dengan COVID 19 dapat berkembang menjadi infeksi bakteri sekunder, bahkan pada kasus berat, perburukan terjadi secara cepat dan progresif seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), asidosis metabolik, dan syok sepsis.²

Diagnosis COVID-19 ditegakkan berdasarkan anamnesis dengan mengidentifikasi riwayat bepergian ke area endemis atau riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19, gejala klinis yang mengarah ke pneumonia, pemeriksaan laboratorium dan radiologi. *Gold standard* untuk mendiagnosis COVID-19 adalah identifikasi molekular SARS-CoV-2 dengan menggunakan *Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction* (RT-qPCR). Fasilitas dan sumber daya yang terbatas menyebabkan

ketidakmampuan identifikasi molekular yang mengakibatkan tertundanya diagnosis dan terapi COVID-19.¹

Studi imunologis menunjukkan tingginya kadar sitokin proinflamasi, yang dikenal dengan badai sitokin, yang merupakan karakteristik utama pada kasus COVID-19 berat. Peningkatan yang ekstrim dari sitokin merangsang respon proinflamasi yang masif yang menyebabkan pasien berkembang pada *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) dan ARDS yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu, marker inflamatori dapat digunakan untuk memprediksi derajat keparahan dan risiko mortalitas pada pasien COVID-19. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR), *Absolute Lymphocyte Count* (ALC), dan *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR) merupakan marker inflamasi yang sederhana, cepat, dan umumnya diukur pada pemeriksaan hematologi rutin.² Terbatasnya studi yang membahas peran NLR, ALC, dan PLR pada derajat keparahan pasien COVID-19, membuat perlunya penelitian yang membahas hubungan NLR, ALC, dan PLR pada derajat keparahan pasien COVID-19.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Pengambilan data penelitian menggunakan metode *total sampling*. Data penelitian adalah data sekunder dari data rekam medis dan pemeriksaan laboratorium. Populasi studi yaitu pasien berusia ≥ 18 tahun yang didiagnosis COVID-19 di RS Harapan Keluarga Cikarang pada periode Juli–Desember 2020. Kriteria inklusi penelitian yaitu pasien yang didiagnosis COVID-19 di RS Harapan Keluarga Cikarang pada periode Juli–Desember 2020 dan memiliki data hasil darah lengkap disertai hitung jenis leukosit (*differential count*). Kriteria eksklusi adalah pasien dengan gejala ISPA namun tidak didiagnosis sebagai COVID-19 dan pasien yang tidak memiliki data hasil darah lengkap disertai hitung jenis leukosit (*differential count*).

Derajat keparahan COVID-19 dibagi menjadi COVID-19 ringan dan berat. Kriteria COVID-19 ringan yaitu pasien dengan gejala non pneumonia atau

pneumonia ringan sedangkan COVID-19 berat bila terdapat distress napas (sesak napas) yang ditandai dengan laju napas (RR) ≥ 30 kali per menit, saturasi oksigen darah (SaO₂) ≤ 93 , rasio PaO₂/FiO₂ < 300 , dan atau infiltrate paru $> 50\%$ dalam 24–48 jam.¹

Nilai NLR dibagi menjadi kategori normal dan tinggi. Kategori normal bila NLR $< 3,13$; kategori tinggi bila NLR $\geq 3,13$.³ Nilai ALC dibagi menjadi kategori normal dan rendah. Kategori normal bila ALC > 1740 ; kategori rendah bila ALC ≤ 1740 .¹ Sementara nilai PLR dibagi menjadi kategori normal (PLR ≤ 180) dan tinggi (PLR > 180).⁴

Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *software* SPSS versi 22. Analisis deskriptif dilakukan untuk data pasien COVID-19 berdasarkan usia, jenis kelamin, gejala, dan komorbid. Data hubungan NLR, ALC, dan PLR terhadap derajat keparahan COVID-19 dianalisis dengan menggunakan analisis bivariat dengan *chi-square*.

HASIL

Terdapat 64 sampel pada penelitian ini dengan rerata usia $42,56 \pm 13,08$ tahun (**Tabel 1**). Mayoritas sampel penelitian ini merupakan laki-laki sebanyak 37 orang (57,8%), sedangkan pada perempuan sebesar 27 orang (42,2%). Gejala yang paling sering dialami pada pasien COVID-19 pada subjek penelitian ini adalah demam (81,3%) dan batuk (71,9%). Pada subjek penelitian ini, mayoritas pasien tidak memiliki komorbid, namun 9 orang diantaranya memiliki komorbid DM tipe II (14,1%), 6 orang dengan hipertensi (9,4%), 1 orang dengan riwayat penyakit jantung koroner (1,6%), 1 orang dengan stroke (1,6%).

Tabel 2 menunjukkan bahwa dari 64 pasien COVID-19, nilai NLR pada pasien COVID-19 berat sebagian besar terdapat dalam kategori tinggi, sedangkan pada pasien COVID-19 ringan sebagian besar dalam kategori NLR normal dan secara statistik ($p = 0,007$) yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara NLR dengan tingkat keparahan COVID-19. Nilai ALC pada pasien COVID-19 berat sebagian besar terdapat dalam kategori rendah, sedangkan pada pasien COVID-19 ringan sebagian besar

dalam kategori ALC normal dan secara statistik ($p = 0,002$) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara ALC dengan tingkat keparahan COVID-19. Nilai PLR pada pasien COVID-19 berat mayoritas dalam kategori tinggi, sedangkan pada pasien COVID-19 ringan sebagian besar dalam kategori PLR normal dan secara statistik ($p = 0,013$) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara PLR dengan tingkat keparahan COVID-19.

PEMBAHASAN

Pasien dengan COVID-19 berat umumnya menunjukkan peningkatan

leukositosis, neutrofilia, limfopenia, dan trombositopenia dibandingkan COVID-19 ringan. Pasien-pasien ini umumnya cenderung berkembang menjadi ARDS dan membutuhkan perawatan *intensive care unit* (ICU). NLR, ALC, dan PLR merupakan nilai yang didapat dari hasil pemeriksaan hematologi rutin.⁵ Terdapat 64 sampel pada penelitian ini dengan rerata usia $42,56 \pm 13,08$ tahun (**Tabel 1**). Berdasarkan penelitian dari Guan dkk menunjukkan bahwa umur produktif memiliki aktivitas dan mobilitas yang tinggi sehingga dicurigai sebagai penyebab penularan COVID-19.⁶

Mayoritas sampel penelitian ini merupakan laki-laki sebanyak 37 orang

(57,8%), sedangkan pada perempuan sebesar 27 orang (42,2%). Berdasarkan studi, wanita memiliki jumlah sel T CD4⁺ yang lebih tinggi, aktivitas sitotoksik sel T CD8⁺ yang lebih kuat, dan peningkatan produksi sel B imunoglobulin dibandingkan dengan laki-laki. Sebuah studi berbeda menunjukkan ekspresi protein ACE 2 dalam sel manusia berdasarkan jenis kelamin, dengan menggunakan *single-cell RNA-sequencing* (RNA-seq), ditemukan bahwa ekspresi ACE 2 lebih tinggi pada laki-laki Asia dibandingkan wanita Asia sehingga angka insiden COVID 19 ditemukan lebih tinggi pada laki-laki.²

Gejala yang paling sering dialami pada pasien COVID-19 pada subjek penelitian ini adalah demam (81,3%) dan batuk (71,9%). Hal ini sesuai dengan teori bahwa gejala yang paling sering dialami pada pasien COVID-19 adalah demam dan batuk.² Pada subjek penelitian ini, mayoritas pasien tidak memiliki komorbid, namun 9 orang diantaranya memiliki komorbid DM tipe II (14,1%), 6 orang dengan hipertensi (9,4%), 1 orang dengan riwayat penyakit jantung coroner (1,6%), 1 orang dengan stroke (1,6%).

Penelitian ini menunjukkan bahwa dari 64 pasien COVID-19, nilai NLR pada pasien COVID-19 berat sebagian besar terdapat dalam kategori tinggi, sedangkan pada pasien COVID-19 ringan sebagian besar dalam kategori NLR normal dan secara statistik ($p = 0,007$) yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara NLR dengan tingkat keparahan COVID-19. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi dari Ding dkk bahwa NLR secara signifikan lebih tinggi ditemukan pada pasien COVID-19 berat.⁵ Liu dkk menemukan bahwa NLR merupakan prediktor awal COVID-19 pada pasien yang kemungkinan berkembang ke kondisi kritis.³ Berdasarkan teori, ACE2 diduga merupakan reseptor utama dari SARS-CoV-2, yang diekspresikan pada limfosit sehingga menyebabkan SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginfeksi sel ini dan menyebabkan limfopenia, kemudian membuat tubuh mudah terinfeksi bakteri dan menginduksi peningkatan neutrofil. Badai sitokin diduga berkontribusi pada infeksi pernapasan yang disebabkan oleh virus, sementara sitokin seperti

Tabel 1. Karakteristik dari pasien COVID-19.

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Usia (Mean \pm SD)	42,56 \pm 13,08	
<30 tahun	13	20,3
30-49	26	40,6
\geq 50 tahun	25	39,1
Jenis Kelamin		
Laki-laki	37	57,8
Perempuan	27	42,2
Gejala		
Demam	52	81,3
Batuk	46	71,9
Pilek	6	9,4
Sakit Tenggorokan	12	18,8
Lemas	37	57,8
Pusing	25	39,1
Anosmia	17	26,6
Mual muntah	36	56,3
Diare	5	7,8
Sesak Napas	18	28,1
Komorbid		
DM Tipe II	9	14,1
Hipertensi	6	9,4
PJK	1	1,6
Stroke	1	1,6
Tidak Ada Komorbid	50	78,1

Tabel 2. Hubungan NLR dan ALC terhadap derajat keparahan COVID-19

Variabel	COVID Ringan	COVID Berat	P-Value
NLR			0,007
Normal (< 3,13)	30 (83,3%)	6 (16,7%)	
Tinggi (\geq 3,13)	16 (55,2%)	13 (44,8%)	
ALC			0,002
Normal (>1740)	18 (100%)	0 (0%)	
Rendah (\leq 1740)	28 (60,9)	18 (39,1%)	
PLR			0,013
Normal (\leq 180)	39 (79,6%)	10 (20,4%)	
Tinggi (>180)	7 (46,7%)	8 (53,8%)	

IL-10, IL-6 dan tumor nekrosis factor α mengaktivasi neutrofil dan menyebabkan kerusakan limfosit. Oleh karena itu, NLR merefleksikan tingkat keparahan COVID-19.⁷

Hasil penelitian ini mengemukakan nilai ALC pada pasien COVID-19 berat sebagian besar terdapat dalam kategori rendah, sedangkan pada pasien COVID-19 ringan sebagian besar dalam kategori ALC normal dan secara statistik ($p = 0,002$) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara ALC dengan tingkat keparahan COVID-19.

Sementara berdasarkan teori lain, mekanisme limfopenia pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan kemampuan virus menginfeksi sel T melalui reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE 2) dan *cluster of differentiation (CD) 147-spike proteins*, dengan hasil akhir penurunan kadar limfosit T dari CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ dan peningkatan sel T regulatori.⁸ Peningkatan sitokin pro inflamasi dengan limfopenia sel T memicu pasien dengan COVID berat berkembang mengalami badai sitokin, yang menyebabkan terjadinya apoptosis limfosit dan kegagalan multi organ. Pada akhirnya penurunan kadar limfosit T CD4⁺ dan CD8⁺ berkaitan dengan keparahan penyakit yang memicu terjadinya peningkatan NLR dan penurunan ALC.³

Berdasarkan hasil penelitian ini, nilai PLR pada pasien COVID-19 berat mayoritas dalam kategori tinggi, sedangkan pada pasien COVID-19 ringan sebagian besar dalam kategori PLR normal dan secara statistik ($p = 0,013$) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara PLR dengan tingkat keparahan COVID-19. Penelitian ini sejalan dengan penelitian meta analisis dari Simadibrata dkk pada 998 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa nilai PLR berkaitan dengan COVID-19 derajat berat, peningkatan PLR pada kasus COVID-19 berat mencerminkan derajat yang lebih tinggi dari badai sitokin.⁹ Penelitian dari Que dkk tahun 2020 menunjukkan semakin tinggi *cut off point* dari PLR, maka durasi dirawat di rumah sakit akan semakin meningkat.¹⁰

Berdasarkan studi, platelet merupakan sel imun penting pada tubuh manusia, yang diproduksi oleh megakariosit pada sumsum tulang. Platelet memiliki peran penting pada koagulasi darah, angiogenesis, imunitas, dan inflamasi. Mekanisme terjadinya trombositopenia diduga disebabkan oleh banyak faktor. Terdapat banyak kesamaan antara wabah COVID-19 dengan SARS pada tahun 2003. Studi sebelumnya pada SARS menunjukkan bahwa infeksi virus dan ventilasi mekanik memicu kerusakan endotel, agregasi platelet, trombogenesis paru, dan penurunan megakariosit sehingga menyebabkan penurunan produksi platelet dan peningkatan konsumsi platelet. Corona virus secara langsung menginvasi sel hematopoietik atau sel stromal sumsum tulang belakang yang memicu terhambatnya hematopoiesis.⁷ Berdasarkan Qu R dkk menunjukkan peningkatan PLR berkaitan dengan prognosis yang buruk pada COVID-19.¹⁰

SIMPULAN

NLR, ALC, dan PLR memiliki hubungan terhadap derajat keparahan COVID-19. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan berupa sampel penelitian yang kecil sehingga dibutuhkan penelitian lain dengan jumlah sampel yang lebih besar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis berikan kepada RS Harapan Keluarga Cikarang atas kesempatan dan bimbingan yang telah diberikan dalam penulisan penelitian ini.

KELAYAKAN ETIK

Penelitian ini sudah mendapatkan layak etik dari Komite Etik Penelitian (KEP) Rumah Sakit Harapan Keluarga Jababeka dengan nomor No.002/LO-KE/RSHK/VIII/2021.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan (*conflict of interest*) pada penulisan laporan penelitian ini.

PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap seluruh pembiayaan dalam pembuatan laporan penelitian ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis bertanggung jawab dalam pembuatan dan penulisan laporan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;27(2).
- Zhang H, Cao X, Kong M, et al. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6).
- Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1).
- Arjita IPD, Sabariah S, Anulus A. Complete Blood Cells Findings Among Covid-19 In-Patients at Covid-19 Reference Hospitals, West Nusa Tenggara. *Med Lab Technol J*. 2020;6(2).
- Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7).
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18).
- Wang X, Li X, Shang Y, 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. *Epidemiol Infect*. 2020; 0(0)
- Illg Z, Muller G, Mueller M, Nippert J, Allen B. Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;46.
- Simadibrata DM, Pandhita BAW, Ananta ME, Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2020; 0(0)
- Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9).



This work is licensed under a Creative Commons Attribution