



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap parameter laboratorium pada pasien DM tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, Bali, Indonesia



CrossMark

R. Prawira Bayu Putra Dewa<sup>1\*</sup>, Made Ratna Saraswati<sup>2</sup>,  
Anak Agung Gde Budhiarta<sup>2</sup>, Ketut Suastika<sup>2</sup>, Wira Gotera<sup>2</sup>, I Made Pande Dwipayana<sup>2</sup>,  
I Made Siswadi Semadi<sup>2</sup>, Ida Bagus Aditya Nugraha<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** The pathogenesis of COVID-19 infection is the occurrence of excessive inflammatory reactions in which one of the markers of inflammation that is easy to work with is the value of the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR). The NLR value increases in uncontrolled type 2 DM patients and is a prognostic factor for the occurrence of severe symptomatic COVID-19 infection. This study aims to examine the correlation between NLR values and various laboratory parameters of type 2 DM patients with COVID-19 infection at Sanglah Hospital.

**Methods:** This study used a cross-sectional analytical design and involved 70 research samples from the medical records of type 2 DM patients with COVID-19 who were treated at Sanglah Hospital from April 2020 to October 2020. Analysis with Pearson and Spearman tests to see the correlation between NLR values and

12 laboratory parameters such as GDS, GDP, HbA1c, Leukocytes, Hemoglobin, BUN, D-Dimer, CRP, serum creatinine, SGOT, SGPT and Ferritin using SPSS software version 21 for Windows.

**Results:** From the results of the correlation test, laboratory parameters that were found to be significantly positively correlated with NLR values were GDS levels ( $r=0.451$ ;  $p=0.000$ ), GDP ( $r=0.037$ ;  $p=0.001$ ), leukocytes ( $r=0.479$ ;  $p=0.000$ ), BUN ( $r=0.368$ ;  $p=0.002$ ), D-dimer ( $r=0.348$ ;  $p=0.011$ ), CRP ( $r=0.557$ ;  $p=0.000$ ), serum creatinine ( $r=0.313$ ;  $p=0.009$ ) and ferritin ( $r=0.337$ ;  $p=0.011$ ).

**Conclusion:** The NLR value in type 2 DM patients with COVID-19 is positively correlated with glycemic markers, namely GDS and GDP. In addition, it is also positively correlated with leukocytes, BUN, D-dimer, CRP, serum creatinine and ferritin.

**Keywords:** COVID-19, type 2 DM, Neutrophil Lymphocyte Ratio.

**Cite This Article:** Dewa, R.P.B.P., Saraswati, M.R., Budhiarta, A.A.G., Suastika, K., Gotera, W., Dwipayana, I.M.P., Semadi, I.M.S., Nugraha, I.B.A. 2022. Hubungan nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap parameter laboratorium pada pasien DM tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 13(2): 607-612. DOI: [10.15562/ism.v13i2.1345](https://doi.org/10.15562/ism.v13i2.1345)

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Patogenesis infeksi COVID-19 adalah terjadinya reaksi inflamasi berlebihan dimana salah satu penanda inflamasi yang mudah dikerjakan adalah nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR). Nilai NLR meningkat pada pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol dan menjadi faktor prognostik untuk terjadinya infeksi COVID-19 gejala berat. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti korelasi antara nilai NLR dengan berbagai parameter laboratorium pasien DM tipe 2 dengan infeksi COVID-19 di RSUP Sanglah.

**Metode:** Studi ini menggunakan desain analitik potong lintang dan melibatkan 70 sampel penelitian dari rekam medik pasien DM tipe 2 dengan COVID-19

yang dirawat di RSUP Sanglah bulan April 2020 hingga Oktober 2020. Analisis dengan Uji Pearson dan Spearman untuk melihat korelasi antara nilai NLR dengan 12 parameter laboratorium berupa GDS, GDP, HbA1c, Leukosit, Hemoglobin, BUN, D-Dimer, CRP, serum kreatinin, SGOT, SGPT dan Ferritin menggunakan piranti lunak SPSS versi 21 untuk Windows.

**Hasil:** Dari hasil uji korelasi, parameter laboratorium yang ditemukan signifikan berkorelasi positif dengan nilai NLR adalah kadar GDS ( $r=0,451$ ;  $p=0,000$ ), GDP ( $r=0,037$ ;  $p=0,001$ ), leukosit ( $r=0,479$ ;  $p=0,000$ ), BUN ( $r=0,368$ ;  $p=0,002$ ), D-dimer ( $r=0,348$ ;  $p=0,011$ ), CRP ( $r=0,557$ ;  $p=0,000$ ), serum kreatinin ( $r=0,313$ ;

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;

\*Korespondensi:

R. Prawira Bayu Putra Dewa;  
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;  
[prawirabayuputra@gmail.com](mailto:prawirabayuputra@gmail.com)

Diterima: 22-04-2022

Disetujui: 09-07-2022

Diterbitkan: 30-08-2022

p=0,009) dan ferritin (r=0,337; p=0,011).

**Kesimpulan:** Nilai NLR pada pasien DM tipe 2 dengan COVID-19 berkorelasi positif dengan penanda glikemik

yaitu GDS dan GDP. Selain itu berkorelasi positif juga dengan leukosit, BUN, D-dimer, CRP, serum kreatinin dan ferritin.

**Kata kunci:** COVID-19, DM tipe 2, *Neutrophil Lymphocyte Ratio*.

**Sitasi Artikel ini:** Dewa, R.P.B.P., Saraswati, M.R., Budhiarta, A.A.G., Suastika, K., Gotera, W., Dwipayana, I.M.P., Semadi, I.M.S., Nugraha, I.B.A. 2022. Hubungan nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap parameter laboratorium pada pasien DM tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 13(2): 607-612. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1345

## PENDAHULUAN

Pandemi *coronavirus disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah menyebar dengan cepat di seluruh dunia dengan angka kejadian menyentuh 139 juta dan angka kematian mencapai 2,99 juta jiwa hingga pertengahan bulan April 2021.<sup>1</sup> Selama masa perawatan pasien dengan infeksi COVID-19 gejala klinis yang umum ditemui adalah infeksi saluran nafas akut (ISPA), demam, pneumonia, batuk dan adanya inflamasi. Telah diketahui adanya penyakit komorbid seperti penyakit jantung, penyakit paru, ginjal dan diabetes menjadi salah satu faktor yang menyebabkan luaran yang tidak baik pada pasien dengan infeksi COVID-19.<sup>2</sup> Sejumlah teori telah diajukan sebagai patogenesis infeksi COVID-19, salah satunya adalah terjadinya inflamasi pada pasien COVID-19. Infeksi virus SARS-CoV-2 menyebabkan terjadinya pelepasan mediator-mediator inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti Interleukin-6, Interleukin-8, *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (GCSF), dan *Interferon-Gamma Factors*, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel.<sup>3,4</sup>

Salah satu parameter laboratorium penanda inflamasi pada pasien COVID-19 yang umum dijumpai adalah peningkatan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR). *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) merupakan parameter laboratorium yang berfungsi sebagai penanda inflamasi. Selain pada COVID-19 nilai NLR juga dapat menunjukkan status terkontrol atau tidaknya pasien dengan DM tipe 2.<sup>5</sup> Nilai NLR didapatkan dari hasil pembagian hitung jumlah neutrofil dengan limfosit. Rekomendasi dari studi sebelumnya menyatakan bahwa NLR merupakan metode pemeriksaan dan

penapisan penyakit yang terkait dengan inflamasi akut dan kronis yang relatif murah, mudah, dan cepat dikerjakan dibandingkan dengan pemeriksaan sitokin penanda inflamasi lainnya.<sup>6</sup> Penilaian NLR hanya membutuhkan hasil pemeriksaan darah lengkap yang hampir bisa dikerjakan dimana saja, termasuk pusat layanan kesehatan paling sederhana seperti Puskesmas atau klinik. Terlepas dari pemeriksaannya yang mudah dan sederhana tersebut, sejumlah penelitian menyatakan NLR merupakan indikator reliabel terjadinya infeksi COVID-19 gejala berat dan dapat menjadi metode skrining infeksi COVID-19. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa nilai NLR dapat menjadi indikator reliabel terjadinya infeksi COVID-19 gejala berat.<sup>7,8</sup> Penelitian oleh Sun S S et al., yang meneliti mengenai abnormalitas pada hasil gambaran darah tepi pasien COVID-19 di Cina menemukan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif memiliki nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak mendapatkan perawatan di ruang intensif.<sup>4</sup> Penelitian lainnya oleh Liu Y et al., menemukan bahwa 80% pasien COVID-19 dengan pneumonia bilateral mengalami peningkatan nilai NLR.<sup>9</sup> Dari data penelitian yang dilakukan oleh Liu G et al., tahun 2020, diketahui nilai NLR pada pasien DM tipe 2 dengan infeksi COVID-19 juga diketahui dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pasien.<sup>10</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat disimpulkan bahwa telah banyak penelitian yang menunjukkan peran NLR sebagai prediktor dan faktor prognostik terjadinya infeksi COVID-19 gejala berat pada pasien DM tipe 2. Akan tetapi, hingga saat ini belum ada penelitian yang meneliti

mengenai korelasi nilai NLR dengan berbagai parameter laboratorium lainnya. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi nilai NLR dengan sejumlah parameter laboratorium pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik potong lintang untuk mengetahui korelasi antara nilai NLR dengan berbagai parameter laboratorium pada pasien DM tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Sanglah Denpasar. Parameter laboratorium yang digunakan adalah GDS, GDP, HbA1c, Leukosit, Hemoglobin, BUN, D-Dimer, CRP, serum kreatinin, SGOT, SGPT dan Ferritin. Selain itu dilakukan pula pencatatan data jenis kelamin dan usia pasien sebagai karakteristik dasar responden. Data diambil dari rekam medik pasien dengan infeksi COVID-19 yang dirawat di 19 yang dirawat di RSUP Sanglah dengan kriteria inklusi yakni pasien berusia >18 tahun dengan DM tipe 2 dan terkonfirmasi infeksi COVID-19 di RSUP Sanglah pada periode April 2020 hingga Oktober 2020. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien berusia di bawah 18 tahun, pasien dengan kehamilan, pasien meninggal saat masuk rumah sakit, dan pasien dengan data resume medis awal yang tidak lengkap. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi diambil secara konsekutif hingga mencapai jumlah sampel minimal yang diperlukan.

Variabel jenis kelamin dinyatakan dalam bentuk nominal sedangkan variabel usia dan parameter laboratorium dinyatakan dalam bentuk numerik. Analisis data dilakukan menggunakan piranti lunak SPSS versi 21 untuk

Windows. Analisis deskriptif dilakukan untuk melihat karakteristik dasar responden dimana responden dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan jenis kelaminnya. Pada tahap awal dilakukan uji normalitas sebaran data terlebih dahulu untuk melihat sebaran data. Data dinyatakan berdistribusi normal apabila nilai  $p$  lebih dari 0,05. Variabel dengan sebaran data tidak normal dinyatakan dalam bentuk median (minimum-maksimum) sedangkan variabel dengan sebaran data normal dinyatakan dalam bentuk rerata $\pm$ simpang baku. Uji korelasi dilakukan untuk melihat hubungan atau korelasi antara nilai NLR pasien DM tipe 2 dan terkonfirmasi infeksi COVID-19 dengan parameter-parameter laboratorium. Data yang berdistribusi tidak normal setelah dilakukan transformasi atau syarat uji korelasi Pearson tidak terpenuhi maka dilakukan uji alternatif korelasi Spearman. Uji korelasi dinyatakan menunjukkan korelasi yang bermakna apabila didapatkan nilai  $p$  kurang dari 0,05.

## HASIL

Penelitian ini melibatkan sebanyak 70 sampel penelitian dengan mayoritas sampel berjenis kelamin laki-laki (63,8%). Sampel berjenis kelamin laki-laki memiliki rerata usia yang lebih tua dibandingkan kelompok perempuan (57,50 vs 56,12 tahun). Nilai NLR lebih tinggi ditemukan pada kelompok perempuan dibandingkan laki-laki (9,07 vs 8,98). Rerata kadar GDS, GDP, leukosit, BUN dan D-Dimer juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok perempuan seperti yang tercantum pada Tabel 1. Dari analisa bivariat variabel yang memiliki perbedaan signifikan berdasarkan jenis kelamin adalah kadar hemoglobin ( $p=0,000$ ) dan SGOT ( $p=0,011$ ).

Dari 12 variabel yang dilakukan uji korelasi untuk melihat hubungannya dengan nilai NLR pada pasien DM tipe 2 dengan terkonfirmasi COVID-19, terdapat 8 variabel yang memiliki korelasi positif dengan nilai NLR pada pasien DM tipe 2 dengan terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah. Variabel-variabel tersebut adalah GDS ( $r=0,451$ ;  $p=0,000$ ), GDP ( $r=0,377$ ;  $p=0,001$ ), leukosit ( $r=0,479$ ;  $p=0,000$ ), BUN

( $r=0,368$ ;  $p=0,002$ ), D-dimer ( $r=0,348$ ;  $p=0,011$ ), CRP ( $r=0,557$ ;  $p=0,000$ ), serum kreatinin ( $r=0,313$ ;  $p=0,009$ ) dan ferritin ( $r=0,337$ ;  $p=0,011$ ) seperti yang tercantum pada Tabel 2. Variabel GDP, BUN, D-dimer, serum kreatinin dan ferritin memiliki korelasi positif lemah dengan nilai NLR. Sedangkan variabel GDS, leukosit dan CRP memiliki korelasi positif sedang dengan nilai NLR (Tabel 2).

## PEMBAHASAN

Studi ini meneliti mengenai korelasi antara nilai NLR dengan berbagai parameter laboratorium pada pasien DM tipe 2 dengan terkonfirmasi COVID-19. Ditemukan delapan parameter yang memiliki korelasi positif dengan nilai NLR yakni GDS, GDP, leukosit, BUN, D-dimer, CRP, serum kreatinin dan ferritin. Dari parameter tersebut ternyata GDS memiliki korelasi positif sedang dan GDP memiliki korelasi positif lemah dengan nilai NLR. Sedangkan untuk parameter lain seperti, leukosit dan CRP memiliki korelasi positif sedang dengan nilai NLR kadar BUN, D-dimer, serum kreatinin dan ferritin memiliki korelasi positif lemah dengan nilai NLR. NLR merupakan salah satu penanda inflamasi pada infeksi COVID-19 dan DM tipe 2.

Kadar nilai GDS dan GDP dapat menggambarkan kondisi glikemik pasien dengan DM tipe 2. Pada kondisi tidak terkontrolnya kadar gula darah baik sewaktu maupun puasa, akan menunjukkan semakin buruknya prognosis pasien DM tipe 2. Banyak hal yang dapat menyebabkan terganggunya kadar gula darah ini, salah satunya kondisi infeksi yang sistemik. Pada kondisi infeksi sistemik yang berat akan terjadi gangguan regulasi gula darah akibat stress dan inflamasi yang berlebihan pada tubuh yang dapat menyebabkan gula darah menjadi tidak terkontrol.<sup>10,11</sup> GDS dan GDP merupakan faktor yang dapat menggambarkan kadar gula darah pasien secara umum. Sehingga semakin tidak terkontrol kadar gula darah pasien DM dengan kondisi infeksi yang berat maka semakin menunjukkan prognosis yang buruk. Begitu juga pada pasien DM tipe 2 dengan infeksi COVID-19. Semakin tidak terkontrol gula darah maka semakin buruk prognosis yang dapat timbul pada

pasien.<sup>10,11</sup>

Pada infeksi COVID-19, neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell* (ADCC) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti Interleukin-6, Interleukin-8, faktor nekrosis tumor, *Granulocyte Colony Stimulating Factor*, dan Interferon-Gamma, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel.<sup>12,13</sup> Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara bermakna menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan nilai NLR. Peningkatan NLR memicu progresivitas COVID-19.<sup>12,13</sup>

Korelasi antara kadar gula darah dan nilai NLR ditemukan pula pada penelitian oleh Shiny A et al., dimana dijelaskan bahwa terdapat korelasi positif antara peningkatan nilai NLR dengan kondisi resistensi insulin.<sup>14</sup> Resistensi insulin menyebabkan berkurangnya ambilan glukosa dalam darah sehingga kadar gula darah pun meningkat. Hal ini menjelaskan mengapa NLR berkorelasi dengan kadar gula darah puasa maupun acak.<sup>14</sup> Penelitian lainnya yakni oleh Lou M et al., juga menemukan hal serupa dimana peningkatan NLR dinyatakan berhubungan signifikan dengan resistensi insulin, kelompok dengan resistensi insulin memiliki nilai NLR yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol.<sup>15</sup>

D-dimer dan CRP merupakan penanda inflamasi lain pada terjadinya infeksi selain NLR. CRP merupakan protein fase akut yang diproduksi pada awal infeksi. Peningkatan CRP berhubungan dengan peningkatan konsentrasi Interleukin-6 (IL-6) di dalam plasma yang sebagian besar diproduksi oleh makrofag.<sup>16,17</sup>



**Tabel 1. Karakteristik dasar responden dan pemeriksaan berbagai parameter laboratorium pada pasien COVID-19.**

Variabel	Jenis Kelamin (N=70)		P
	Laki-Laki (N=46)	Perempuan (N=24)	
Usia (Tahun) (Rerata±SB)	57,50±8,73	56,12±6,79	0,223 <sup>a</sup>
GDS (mg/dL) (Rerata±SB)	292,83±141,98	355,47±223,86	0,419 <sup>a</sup> 0,605 <sup>a</sup>
GDP (mg/dL) (Rerata±SB)	236,16±122,40	255,47±159,85	0,440 <sup>a</sup> 0,660 <sup>a</sup>
HbA1c (%) (Rerata±SB)	9,61±2,67	9,95±3,06	0,062 <sup>a</sup> 0,494 <sup>a</sup>
CRP (mg/L), Median (Min-Maks)	109,31 (0,30-309,13)	72,29 (3,80-456,33)	0,000 <sup>a*</sup> 0,521 <sup>a</sup>
Leukosit (103/L) (Rerata±SB)	9,44±3,39	13,01±7,42	0,830 <sup>a</sup> 0,125 <sup>b</sup>
NLR (Rerata±SB)	8,98±7,21	9,07±8,16	0,011 <sup>b*</sup> 0,098 <sup>b</sup>
Hemoglobin (g/dL) (Rerata±SB)	13,27±2,05	11,38±2,19	0,396 <sup>b</sup>
BUN (mg/dL)	20,25±10,00	24,37±18,13	
D-Dimer (µg/mL)	1,93±1,92	2,00±1,38	
Serum Kreatinin (mg/dL), Median (Min- Maks)	1,13 (0,59-3,60)	1,00 (0,54-7,96)	
SGOT (u/L), Median (Min-Maks)	42,50 (8,70-161,00)	32,00 (10,00-837,60)	
SGPT (u/L), Median (Min-Maks)	34,10 (15,60-334,00)	28,30 (7,00-201,10)	
Ferritin (µg/L), Median (Min-Maks)	733,35 (113,00-3.403,00)	826,30 (98,53-10.368,00)	

GDS: Gula Darah Sewaktu; GDP: Gula Darah Puasa; CRP: C-Reactive Protein; NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; BUN: Blood Urea Nitrogen; SGOT: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase; SGPT: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase; Min: Minimum; Maks: Maksimum. a: Independent T-Test; b: Mann-Whitney U Test; \*Dikatakan bermakna secara statistik apabila nilai-p kurang dari 0,05.

**Tabel 2. Analisis korelasi nilai NLR terhadap parameter laboratorium pasien COVID-19.**

Parameter	r	p
NLR		
GDS	0,451	0,000 <sup>c*</sup>
GDP	0,377	0,001 <sup>c*</sup>
HbA1c	0,037	0,760 <sup>c</sup>
Leukosit	0,479	0,000 <sup>c*</sup>
Hemoglobin	-0,106	0,385 <sup>c</sup>
BUN	0,368	0,002 <sup>c*</sup>
D-Dimer	0,348	0,011 <sup>c*</sup>
CRP	0,557	0,000 <sup>d*</sup>
Serum Kreatinin	0,313	0,009 <sup>d*</sup>
SGOT	0,091	0,465 <sup>d</sup>
SGPT	0,110	0,374 <sup>d</sup>
Ferritin	0,337	0,011 <sup>d*</sup>

c: korelasi Spearman; d: korelasi Pearson; \*Dikatakan bermakna secara statistik apabila nilai-p kurang dari 0,05; nilai r 0,00-0,19 menunjukkan korelasi sangat lemah; nilai r 0,2-0,39 menunjukkan korelasi lemah; nilai r 0,4-0,59 menunjukkan korelasi sedang; nilai r 0,6-0,79 menunjukkan korelasi kuat dan nilai r 0,8-1,0 menunjukkan korelasi sangat kuat.

Sedangkan D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan merupakan prediktor terjadinya ARDS, kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, dan kematian. Beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer >1.0 µl/mL merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19.<sup>17-19</sup> Peningkatan NLR seringkali ditemukan pada pasien COVID-19 gejala berat,

begitu pula dengan kadar CRP dan D-dimer dimana kadarnya juga ditemukan meningkat pada pasien COVID-19 dengan gejala lebih berat.<sup>17-19</sup>

Korelasi antara NLR dengan leukosit dapat dijelaskan melalui proses inflamasi pada infeksi COVID-19. Pada infeksi COVID-19, selain terjadi peningkatan neutrofil dan penurunan jumlah limfosit, fungsi imunitas alamiah seperti makrofag, komplemen dan respon inflamasi tetap melakukan perannya dalam mengerahkan dan mengaktifkan leukosit.<sup>20</sup> Leukosit pada pasien dengan infeksi COVID-19 menghasilkan lebih banyak molekul ROS dan meningkatkan

permeabilitas endotel serta adhesi leukosit yang menyebabkan perubahan fungsi endotel. Disfungsi endotel yang terjadi menyebabkan apoptosis limfosit melalui kerusakan oksidatif.<sup>21,22</sup> Apoptosis limfosit yang terjadi dibarengi dengan produksi neutrofil yang terus menerus akibat proses inflamasi. Ketidakseimbangan jumlah limfosit dan neutrofil tersebut menyebabkan peningkatan nilai NLR.<sup>23</sup>

Ferritin merupakan protein dalam tubuh yang berfungsi untuk mengikat besi. Kadar ferritin serum tidak dapat menggambarkan indeks cadangan besi dalam tubuh pada saat terjadi kerusakan sel tubuh. Ferritin diproduksi oleh sistem retikuloendotelial, yang berperan penting dalam proses metabolisme zat besi saat pembentukan hemoglobin dari sel darah merah.<sup>23,24</sup> Proses inflamasi dan infeksi akut akan memicu blokade pelepasan zat besi sehingga akan menurunkan kadar zat besi serum. Peningkatan kadar ferritin serum menggambarkan respons klinis terhadap mikroorganisme. Korelasi antara NLR dengan kadar ferritin dalam tubuh dapat dijelaskan mekanisme tersebut, dimana infeksi virus SARS-CoV-2 memicu respon klinis dengan peningkatan kadar serum ferritin.<sup>23</sup> Pada kondisi inflamasi seperti infeksi COVID-19, terdapat peningkatan ferritin serum. Serum ferritin memainkan peran dalam homeostasis besi, terdapat korelasi antara serum ferritin dengan beberapa sitokin seperti interleukin-6 dan CRP yang juga meningkat pada infeksi

COVID-19.<sup>24</sup>

Parameter laboratorium yang terakhir adalah BUN dan serum kreatinin. Secara patogenesis, virus SARS-CoV-2 masuk ke tubuh inang melalui penempelan pada reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2). Penelitian oleh Ok F et al., menemukan bahwa reseptor tersebut diekspresikan 100 kali lebih banyak pada ginjal dibandingkan paru. Virus SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi fungsi ginjal dengan menginfeksi sel ginjal secara langsung yang difasilitasi oleh reseptor ACE-2.<sup>25</sup> Hal tersebut mengaktivasi sistem renin--angiotensin-aldosteron sehingga meningkatkan absorpsi garam dan air, menyebabkan reabsorpsi pasif dari urea dan kreatinin. Studi retrospektif observasional oleh Chan L et al., juga menyebutkan bahwa gagal ginjal akut terjadi pada 46% pasien COVID-19 dimana sebanyak 19% nya membutuhkan dialisis.<sup>26</sup>

*Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan parameter laboratorium paling sederhana yang dapat digunakan untuk menstratifikasi risiko keparahan infeksi COVID-19 dan pada tahap awal dapat digunakan untuk skrining COVID-19. Pengaplikasian nilai NLR pada tahap awal sangat berguna untuk mengklasifikasikan penatalaksanaan pasien dan mencegah jatuhnya pasien ke infeksi derajat berat.<sup>9,27</sup>

Adapun kelemahan pada penelitian kami adalah jumlah sampel yang kecil dan jenis penelitian yang tidak multisenter. Penelitian dengan desain studi yang lebih superior seperti studi kohort dengan jumlah sampel yang lebih besar akan memberikan hasil yang lebih mumpuni untuk menunjukkan korelasi nilai NLR pasien DM tipe 2 yang terkonfirmasi COVID-19 dengan berbagai parameter laboratorium yang dilakukan pemeriksaan. Namun, penelitian ini juga memiliki kelebihan yakni informasi mengenai korelasi sejumlah parameter hasil laboratorium dengan nilai NLR dimana penelitian sejenis belum pernah dilakukan sebelumnya.

## SIMPULAN

Nilai NLR pasien DM tipe 2 dengan terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar ditemukan memiliki korelasi positif dengan parameter

gula darah yaitu GDS dan GDP. Parameter lab lainnya adalah leukosit, BUN, D-dimer, CRP, serum kreatinin dan ferritin dengan kekuatan korelasi yang berkisar dari lemah hingga sedang. Nilai NLR merupakan prediktor kuat untuk menilai perburukan kondisi dan mortalitas pasien DM tipe 2 dengan terkonfirmasi COVID-19.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia sebelum penelitian berjalan.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan penelitian ini tanpa melibatkan sumber pendanaan lainnya seperti *grant*, beasiswa, ataupun dari pihak sponsor.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengambilan data, analisis data, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Aimrane A, Laaradia MA, Sereno D, Perrin P, Draoui A, Bougadir B, et al. Insight into COVID-19's epidemiology, pathology, and treatment. *Heliyon*. 2022;8(1):e08799.
2. Herawati S, Kandarini Y, Mulyantari NK, Prabawa PY. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Interleukin-10 in Diagnosis and Monitoring of Coronavirus Disease-19 Patients. *Open Access Macedonian of Medical Sciences*. 2022;10(B):63-66.
3. Kunnumakkara AB, Rana V, Parama D, Banik K, Girisa S, Henamayee S, et al. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related? *Life Sci*. 2021;284:119201.
4. 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. *Clin Chim Acta*. 2020;507:174-180.
5. Devamsh GN, Parvathi M, Madhumathi R, Raghavan L. Study of neutrophil lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus and its correlation with glycemic control.

- International Journal of Advances in Medicine. 2019;6(5):1637-1641.
6. Prabawa IPY, Bhargava A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):863-868.
7. 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. *J Transl Med*. 2020;18(1):206.
8. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2.
9. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6-e12.
10. Liu G, Zhang S, Hu H, Liu T, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scott Med J*. 2020;65(4):154-160.
11. Wernly B, Lichtenauer M, Hoppe UC, Jung C. Hyperglycemia in septic patients: an essential stress survival response in all, a robust marker for risk stratification in some, to be messed with in none. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(7):E621-E624
12. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157.
13. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Critical Care*. 2020;24(1):1-4.
14. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(8):524-530.
15. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC endocrine disorders*. 2015;15(1):1-6.
16. Lestari ED, Nur FT, Salimo H. Hubungan Kadar C-Reactive Protein dan Kadar Ferritin Serum pada Gizi Kurang Usia 7-9 Tahun. *Sari Pediatri*. 2016;13(4):275-79.
17. Yufei Y, Mingli L, Xuejiao L, Xuemei D, Yiming J, Qin Q, et al. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2020;80(7):536-540.
18. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with

- COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
19. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D- dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory research*. 2020;21(1):1-7.
  20. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):762-768.
  21. Parwanto MLE, Digambiro RA, Nusantara DU, Rarasati T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report in a patient with diabetic ketoacidosis and hypertension. *Bali Medical Journal*. 2020;9(3):624-629.
  22. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, O’Gorman M. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta- analysis. *Cytometry Part A*. 2020;97(8):772-776.
  23. Gan J, Li J, Li S, Yang C. Leucocyte Subsets Effectively Predict the Clinical Outcome of Patients With COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Case-Control Study. *Front Public Health*. 2020;8:299.
  24. Zhang AS. Control of systemic iron homeostasis by the hemojuvelin-hepcidin axis. *Adv Nutr*. 2010;1(1):38-45.
  25. Ok F, Erdogan O, Durmus E, Carkci S, Canik A. Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(2):786-793.
  26. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151-160.
  27. Li X, Liu C, Mao Z, 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.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution