



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara



CrossMark

Daniel Kurniawan Sintoro\*, Franky Sintoro, Dian Artanti

### ABSTRACT

**Introduction:** Coronavirus Disease-19 (COVID-19) is an outbreak that spread in early 2020 caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), this disease has a wide spectrum of symptoms from asymptomatic to severe respiratory symptoms. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is widely used as a marker of inflammation against viral infections, including SARS-CoV-2. This study was conducted to determine the relationship between NLR and the clinical degree of COVID-19 in pediatric patients at the Tarakan General Hospital in North Kalimantan Province.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted on pediatric patients with COVID-19 infection who were treated in the COVID-19 isolation room at Tarakan Hospital, North Kalimantan for the period March 2020–February 2021. There were 32 children who met the inclusion and exclusion criteria. Data on age, sex, body weight, neutrophil and lymphocyte counts, as well as the clinical degree of COVID-19 were collected from

medical records. The NLR data was then categorized to NLR  $>3.13$  or NLR  $<3.13$  and searched for the relationship with the clinical degree of COVID-19. Spearman correlation test was used for bivariate analysis.

**Results:** The clinical degree of mild COVID-19 was found in 21 children (65.62%). NLR values in mild clinical grade were mostly increased (46.87%) than than which did not increase (21.87%). All children with moderate clinical COVID-19 infection had RNL  $> 3.13$  (18.74%). In asymptomatic infection, no children having an increase in RNL (12.5%). The Spearman correlation test between NLR and the clinical degree of COVID-19 resulted in a correlation coefficient ( $r = 0.758$  ( $p < 0.001$ )).

**Conclusion:** There is a strong relationship between the Neutrophil-Lymphocyte ratio and the clinical degree of COVID-19 in pediatric patients at Tarakan Hospital, North Kalimantan Province.

**Keywords:** COVID-19, Clinical Severity, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Pediatric patient.

**Cite This Article:** Sintoro, D.K., Sintoro, F., Artanti, D. 2021. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis* 12(2): 449-452. DOI: 10.15562/ism.v12i2.985

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) adalah wabah yang menyebar pada awal 2020 disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), penyakit ini memiliki spektrum gejala yang luas dari asimtomatis hingga gejala respiratori yang berat. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) banyak digunakan sebagai penanda inflamasi terhadap infeksi virus, termasuk SARS-CoV-2. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui besar hubungan antara RNL dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Tarakan Provinsi Kalimantan Utara.

**Metode:** Studi potong lintang dilakukan pada pasien anak dengan infeksi COVID-19 yang dirawat di ruang isolasi COVID-19 RSUD Tarakan Kalimantan Utara periode Maret 2020-Februari 2021. Terdapat 32

anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data mengenai usia, jenis kelamin, berat badan, jumlah hitung neutrofil dan limfosit, serta derajat klinis COVID-19 dikumpulkan dari rekam medis. Data RNL kemudian dikategorikan berdasarkan adanya peningkatan  $>3,13$  atau tidak adanya peningkatan  $<3,13$  dan dicari hubungan dengan derajat klinis COVID-19. Uji korelasi Spearman digunakan untuk analisis bivariat.

**Hasil:** Derajat klinis COVID-19 ringan ditemukan pada 21 anak (65,62%). Nilai RNL pada derajat klinis ringan sebagian besar meningkat (46,87%) daripada pada derajat klinis ringan dengan RNL yang tidak meningkat (21,87%). Semua anak yang mengalami infeksi COVID-19 dengan derajat klinis sedang memiliki RNL  $>3,13$  (18,74%). Hal ini berbanding terbalik dengan

SMF Anak RSUD Tarakan, Kalimantan Utara, Indonesia.

\*Korespondensi:  
Daniel Kurniawan Sintoro;  
SMF Anak RSUD Tarakan, Kota Tarakan, Kalimantan Utara, Indonesia;  
daniel.sintoro@yahoo.com

Diterima: 03-03-2021  
Disetujui: 02-07-2021  
Diterbitkan: 12-07-2021

derajat klinis asimtomatik, dengan semua anak tidak mengalami peningkatan RNL (12,5%). Uji korelasi Spearman antara RNL dengan derajat klinis COVID-19 menghasilkan koefisien korelasi ( $r = 0,758$  ( $p < 0,001$ )).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan kuat antara rasio Neutrofil-Limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan Provinsi Kalimantan Utara.

**Kata kunci:** COVID-19, Derajat Klinis, Pasien anak, Rasio Neutrofil Limfosit.

**Sitasi Artikel ini:** Sintoro, D.K., Sintoro, F., Artanti, D. 2021. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis* 12(2): 449-452. DOI: 10.15562/ism.v12i2.985

## PENDAHULUAN

Penyakit virus korona 2019 (*Coronavirus Disease 2019 / COVID-19*) adalah sebuah nama baru untuk varian pneumonia yang disebabkan oleh virus korona, kelompok virus penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* dan *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* yang diberikan oleh *World Health Organization (WHO)*.<sup>1</sup> Pada akhir 2019, pasien yang terinfeksi virus ini pertama kali dilaporkan dari kota Wuhan, provinsi Hubei, Cina.<sup>2</sup> Pada tanggal 31 desember 2020 Indonesia melaporkan sebanyak 743.196 kasus. Sekitar 11,3 persen dari total kasus yang dilaporkan merupakan anak atau individu usia dibawah 18 tahun. Hal ini bisa diartikan bahwa 1 dari 10 kasus yang terjadi adalah kasus pada anak.<sup>3</sup>

Spektrum klinis COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatik hingga simtomatik derajat berat. Gejala meliputi demam, batuk, sesak napas, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan rinorea hingga manifestasi klinis berat yang meliputi pneumonia berat, sepsis, syok sepsis, *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*, dan sindrom kegagalan organ multipel (MODS).<sup>1</sup>

Pada profil hematologi pasien dengan COVID-19 ditemukan peningkatan neutrofil maupun limfosit, yang mana merupakan salah satu respon pertahanan tubuh terhadap infeksi sistemik. Parameter ini dapat digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien pneumonia oleh karena virus.<sup>4</sup> Namun, belum ada patokan baku hasil pemeriksaan leukosit, neutrofil, dan limfosit sebagai parameter prognosis. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinik COVID-19 pada

pasien anak di RSUD Tarakan Provinsi Kalimantan Utara. Peneliti mengharapkan penelitian ini dapat membantu tenaga kesehatan memperkirakan derajat klinik pasien COVID-19 sehingga penanganan tepat dan sesuai derajat klinis dan skala prioritas melalui pemeriksaan darah yang mudah, murah dan rutin dilakukan.

## METODE

Penelitian ini menganut desain potong lintang dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19. Data diambil dari rekam medis pasien anak dengan penyakit COVID-19 di RSUD Tarakan Provinsi Kalimantan Utara periode Maret 2020-Februari 2021. Kriteria inklusi sampel meliputi anak berusia 0-18 tahun, anak dengan diagnosis COVID-19 yang dilengkapi hasil pemeriksaan darah lengkap saat pertama kali masuk rumah sakit. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan data tidak lengkap dan pasien dengan komorbid penyakit sistem imun seperti penyakit autoimun atau penyakit yang melibatkan inflamasi sistemik dan penyakit defisiensi imun. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Tarakan, Provinsi Kalimantan Utara dengan nomor protokol 6571011D112332021020300001.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, klasifikasi klinis dibagi menjadi tanpa gejala (asimtomatik), ringan, sedang, berat dan kritis.<sup>5</sup> Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan gejala demam, *fatigue*, *myalgia*, batuk, nyeri tenggorokan, pilek, dan bersin.<sup>1</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) frekuensi pernapasan  $>30x$ /menit (2) distress pernapasan berat (napas cuping hidung, sianosis, retraksi subkostal) (3) desaturasi oksigen  $<94\%$  tanpa bantuan oksigen. Kriteria COVID-19 diatas berdasarkan pedoman COVID-19 edisi ketiga IDAI.<sup>5</sup>

Derajat Klinis pasien COVID-19 dibagi menjadi 5 kelompok dengan skala ordinal dan rasio neutrofil limfosit dibagi menjadi 2 kelompok dengan skala ordinal yang kemudian dicari hubungannya secara potong lintang sehingga pada penelitian ini analisis data menggunakan uji korelasi Spearman dengan menggunakan SPSS. Selain itu, data RNL juga akan dianalisis dengan menggunakan suatu titik potong 3,13. Hal ini berdasarkan hasil penelitian RNL terdahulu yang dilakukan Liu et al pada tahun 2020,<sup>6</sup> yang mengkategorikan risiko rendah ( $< 3,13$ ) dan risiko tinggi ( $>3,13$ ) dan banyak diadopsi secara klinis praktis Indonesia.

## HASIL

Penelitian ini mengikutsertakan sebanyak 32 pasien anak yang sepenuhnya memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pada **Tabel 1** ditampilkan distribusi kelompok usia dengan kelompok usia 6-15 tahun paling dominan (56,25%). Pasien laki-laki lebih banyak (62,5%) daripada perempuan (37,5%) dengan perbandingan 1,67 : 1. Derajat klinik pasien COVID-19 anak paling banyak didapatkan pada derajat klinik ringan (68,75%), diikuti derajat klinis

**Tabel 1.** Karakteristik sampel pasien COVID-19

Karakteristik sampel	Jumlah (%)
<b>Usia (tahun)</b>	
0-2	6 (18,75%)
3-5	5 (15,62%)
6-15	18 (56,25%)
16-18	3 (9,37%)
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	20 (62,5%)
Perempuan	12 (37,5%)
<b>Derajat Klinis COVID-19</b>	
Asimtomatik	4 (12,5%)
Ringan	22 (68,75%)
Sedang	6 (18,75%)
Berat	0 (0%)

**Tabel 2.** Korelasi antara jumlah rasio neutrofil limfosit dan derajat klinis COVID-19

		Rasio Neutrofil Limfosit	
		<3,13	>3,13
<b>Derajat Klinis COVID-19</b>	Asimtomatik	4 (12,5%)	0 (0%)
	Ringan	7 (21,87%)	15 (46,87%)
	Sedang	0 (0%)	6 (18,74%)

sedang (18,75%), dan anak dengan tanpa gejala/asimtomatik (12,5%). Tidak ada derajat klinis berat.

Persentase pasien anak yang menunjukkan peningkatan RNL dari masing-masing strata dirangkum pada tabel 2. Pada derajat klinis ringan sebagian besar mengalami peningkatan RNL >3,13 dibandingkan yang tidak mengalami peningkatan. Disisi lain, semua anak dengan infeksi COVID-19 dengan derajat klinis sedang memiliki RNL >3,13. Hal ini berbanding terbalik dengan derajat klinis asimtomatik, dengan semua anak tidak mengalami peningkatan RNL.

Berdasarkan hasil uji Korelasi Spearman yang tercantum, dalam tabel 2 diperoleh nilai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,758 ( $p < 0,001$ ), korelasi positif sedang-kuat yang mengindikasikan terdapat hubungan yang bermakna antara derajat klinis COVID-19 dengan RNL, dimana semakin tinggi RNI maka semakin berat pula derajat klinis COVID-19.

## PEMBAHASAN

Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah usia 6-15 tahun (usia sekolah). Distribusi jenis kelamin menunjukkan penyakit COVID-19 lebih banyak terjadi pada pasien anak laki-laki dengan perbandingan 1:1,6. Relevansi RNL adalah karena neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas.<sup>7</sup> Pada pasien COVID-19 dengan pneumonia berat dapat terjadi peningkatan respon imun yang berlebihan ditandai dengan adanya badai sitokin secara sistemik sehingga terjadi sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS).<sup>8</sup> Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel (endoteliopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis. Mikrotrombosis berperan dalam proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ.<sup>8,9</sup> Neutrofil kemudian dengan cepat akan dikerahkan

ke lokasi infeksi dan inflamasi dimana neutrofil akan memakan mikroba yang menyerang dan mengeluarkan NADPH oksidase, protease dan peptida antimikroba yang dihasilkan oleh sel limfosit untuk menciptakan lingkungan yang letal intrafagosom.<sup>10</sup> Oleh karena itu inflamasi yang dipicu oleh virus meningkatkan RNL.<sup>4,7</sup>

Hasil penelitian ini sejalan dengan respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler yaitu menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supressor limfosit T.<sup>11</sup> Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan RNL yang kemudian memicu progresifitas COVID-19. Informasi-informasi yang telah dikumpulkan para ahli diatas mengarahkan bahwa peningkatan RNL sebagai biomarker independen yang dapat merefleksikan prognosis yang buruk.<sup>11,12</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Salah satu keterbatasannya adalah kurangnya jumlah sampel akibat jumlah total pasien COVID-19 anak yang dirawat memang sedikit dan sebagian pasien tersebut tidak menjalani pemeriksaan laboratorium darah lengkap. Keterbatasan lainnya adalah penelitian ini hanya dilakukan di satu tempat yaitu RSUD tipe B sehingga dari segi generalisasi sampel yang rendah. Terlepas dari keterbatasan penelitian ini, peneliti mengharapkan penelitian ini dapat memberikan dasar bagi penelitian selanjutnya terutama terkait indikator respon inflamasi sistemik yang berpotensi memberikan makna klinik serta prognosis pasien anak dengan infeksi COVID-19.

## SIMPULAN

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.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel ini.

## PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari pemerintah ataupun lembaga swasta lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berperan setara dalam proses penyusunan konsep dan rancangan penelitian, pengumpulan data, analisis data serta penyusunan manuskrip.

## DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that cause it. 2020; 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)
- Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Kemenkes RI. 2020. Pedoman kesiapsiagaan menghadapi coronavirus disease (COVID-19) revisi kedua. Jakarta: Kemenkes RI.
- Yang A, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152924/pdf/main.pdf>
- IDAI. 2020. Panduan Klinis Tata Laksana COVID-19 pada Anak. Jakarta: IDAI.
- 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(206):1:12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- Amanda DA. Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag*. 2020;2(2):219–23.
- Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1603–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–40.
- Jenna M. McCracken and Lee-Ann H. Allen. Regulation of Human Neutrophil Apoptosis and Lifespan in Health and Disease. *J Cell Death*. 2014 May 8;7:15–23.
- Pinheiro Da Silva F, Nizet V. Cell death during sepsis: Integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*. 2009;14(4):509–21.
- Nile SH, Nile A, Qiu J, Lin L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2020;53(June 2020): 66-70.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution