

Hubungan Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Outcome Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Umum Daerah dr. H Yulidin Away Tapaktuan

Dwi Lestari¹, Alamsyah Sitepu²

¹ UPTD Puskesmas Blangkejeren Labuhanhaji Barat, Aceh Selatan

² SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi BLUD RSUD dr. H. Yuliddin Away Tapaktuan, Aceh Selatan

ABSTRAK

Kata Kunci:

Covid-19,
SARS-CoV-2,
NLR

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* yang ditransmisikan antar manusia ke manusia melalui droplet yang mengandung partikel virus kemudian terhirup ke saluran napas sehingga menyebabkan penyebaran virus begitu cepat berkembang diseluruh dunia. *Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)* merupakan salah satu penanda inflamasi sistemik yang mudah diukur, murah, dan menjadi pemeriksaan hematologi rutin yang diperiksa pada setiap pasien COVID-19 yang dapat dijadikan sebagai variabel penentu untuk prognosis serta menilai resiko kematian pasien COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah menilai hubungan *Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)* dengan *outcome* pasien COVID-19 di RSUD dr. H. Yuliddin Away Tapaktuan. Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan rancangan penelitian cross sectional yang dilakukan pada 90 pasien COVID-19. Data dianalisis dengan menggunakan uji *chi-square*. Penelitian dilakukan pada 46 pasien laki-laki dan 44 pasien perempuan dengan kelompok umur terbanyak 41-60 tahun (38,9%) dengan komorbid terbanyak yaitu diabetes melitus tipe 2 sebanyak 27 pasien (30%). Hasil penelitian ini menunjukkan pasien yang mengalami kematian dengan nilai NLR yang tinggi ($\geq 3,13$) sebesar 28,9% sedangkan yang mengalami perbaikan atau sembuh sebesar 46,7%. Pada pasien dengan *outcome* membaik atau sembuh dengan nilai NLR normal ($< 3,13$) sebesar 23,3% sedangkan yang mengalami kematian hanya sebesar 1,1%. Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan NLR dengan *outcome* pasien COVID-19 (p value =0,003).

Korespondensi: dlestari918@gmail.com (Dwi Lestari)

ABSTRACT

Keywords:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
NLR

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which is transmitted interhuman via droplets containing with viral particles are inhaled and enter the airway and it is rapidly spreading across the world. NLR is a marker of systemic inflammation that is easy to measure, low cost, and easily obtained in routine blood test to every COVID-19 patients and can be used as determining variable for prognostic and predictor of mortality risk from COVID-19 patients. The purpose of this study is to determine relationship between NLR to outcome of COVID-19 Patients at dr. H Yuliddin Away Hospital, Tapaktuan. Ninety of COVID-19 patients were enrolled in this analitic observational study with cross sectional design. The data were analyzed by using Chi-square analysis test. This study was conducted on 46 male patients and 44 female patients with the largest age group is 41-60 years (38,9%) and the most comorbidity is diabetes (30%). The result of this study showed that patients with mortality outcome with high NLR Value ($\geq 3,13$) there were 28,9 % while patients with recovery outcome there were 46,7%. Patients with recovery outcome with normal NLR ($< 3,13$) there were 23,3% than mortality outcome only were 1,1%. The conclusion of this study was there is a relation between NLR to outcome of COVID-19 Patients at dr. H Yuliddin Away Hospital, Tapaktuan (p value= 0,003)

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* yang di transmisikan antar manusia ke manusia melalui droplet yang mengandung partikel virus kemudian terhirup ke saluran napas sehingga menyebabkan penyebaran virus begitu cepat berkembang diseluruh dunia. Pada tanggal 11 Maret 2020 dengan jumlah lebih dari 120.000 kasus covid-19 diseluruh dunia, *World Health Organization (WHO)* menetapkan COVID-19 sebagai pandemi.¹ Jumlah kasus COVID-19 terus meningkat diseluruh dunia, menurut data WHO pada bulan Juni 2023 terdapat 767.984.989 kasus terkonfirmasi positif covid-19 dengan jumlah kematian sebanyak 6.943.390 kasus diseluruh dunia.² Penyebaran kasus COVID-19 di Indonesia terhitung pada bulan Juni 2023 menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia terdapat 9948 kasus aktif covid-19 dengan total kasus sebanyak 6.810.943

yang terkonfirmasi positif dengan jumlah kematian mencapai 161.839 kasus.³

COVID-19 memiliki manifestasi klinis yang bervariasi mulai dari asimtomatik sampai dengan gejala berat yaitu berupa gejala respiratorik dan gejala sistemik. Gejala klinis yang dialami pasien pada awal infeksi umumnya berupa demam, batuk kering, lemas, dan beberapa pasien mengalami anosmia dan gejala gastrointestinal. Keluhan sesak nafas, nyeri kepala hebat, adanya emboli paru, gangguan serebrovaskular, miokarditis, hingga *Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)* terjadi pada pasien dengan gejala berat dan kritis.⁴ Diagnosis COVID-19 ditegakkan melalui anamnesis serta riwayat kontak dengan pasien suspek atau terkonfirmasi COVID-19. Pemeriksaan radiologi serta laboratorium juga sangat membantu dalam mendiagnosis COVID-19. *Gold standard* untuk menegakkan diagnosis COVID-19 yaitu dengan mengidentifikasi struktur molekular SARS-CoV-2 melalui pemeriksaan *Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*

dengan swab nasofaring dan orofaring.^{5,6}

COVID-19 memiliki beberapa fase infeksi sehingga dapat menimbulkan gejala dengan berbagai tingkat keparahan. Fase inkubasi menginisiasi awal masuknya virus yang berlangsung rata-rata antara 5-8 hari yang kemudian dilanjutkan dengan fase respon terhadap virus yang berkaitan dengan efek sitopatik terhadap sel inang.⁴ Pada permukaan SARS-CoV-2 terdapat protein S yang bersifat antigenik dan dapat berikatan dengan *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)* yang banyak ditemukan pada sel epitel saluran napas, alveolus, sel endotel pembuluh darah, dan sedikit pada sel epitel usus halus. Pada pasien dengan imunokompeten akan terjadi penurunan replikasi virus setelah 7-15 hari dengan hanya menimbulkan gejala ringan. Fase respon imun terjadi akibat faktor inkompetensi dari sistem imun sel inang melawan antigen virus atau respon imun sel inang yang berlebihan terhadap antigen virus (fase badai sitokin) yang ditandai dengan peningkatan marker inflamasi seperti sitokin proinflamasi, *Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-7, tumor necrosis factor- α , granulocyte colony-stimulating factor, dan C-reactive protein*. Tujuan utama pengaktifan jalur inflamasi yaitu untuk membunuh virus SARS-CoV-2, namun respon imun yang berlebihan mengakibatkan terjadi disregulasi dan hipereaktivitas inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan berbagai organ target hingga kematian. Adanya peningkatan penanda inflamasi dapat dijadikan sebagai factor penentu untuk prognosis dan menentukan resiko mortalitas pasien COVID-19.^{4,7} *Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)* merupakan salah satu penanda inflamasi sistemik yang mudah diukur, murah, dan menjadi pemeriksaan hematologi rutin yang diperiksa pada setiap pasien COVID-19, sehingga studi penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan outcome pasien COVID-19 di RSUD dr. H. Yuliddin Away Tapaktuan.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*,

yaitu melakukan pengumpulan data variabel secara simultan dalam waktu yang bersamaan. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis dengan COVID-19 di RSUD dr. H. Yuliddin Away Tapaktuan pada periode Januari-Desember 2021. Data penelitian diambil dari rekam medis pasien yang menderita penyakit COVID-19 periode Januari-Desember 2021 di RSUD dr. H. Yuliddin Away Tapaktuan. Kriteria inklusi penelitian yaitu pasien yang berusia ≥ 18 tahun yang didiagnosis covid-19 dan memiliki hasil pemeriksaan laboratorium dengan hitung jenis leukosit. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang tidak memiliki data rekam medis yang lengkap.

Variabel bebas dalam studi ini terdiri NLR yang dibagi dalam 2 kategori yaitu normal dan tinggi. Kategori normal nilai NLR yaitu $< 3,13$ dan kategori tinggi nilai NLR yaitu $\geq 3,13$.⁸ Variabel *outcome* sebagai variabel terikat dibagi dalam 2 kategori yaitu kategori membaik/sembuh dan kategori meninggal.

Analisis data dalam penelitian ini terdiri dari analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan frekuensi data pasien COVID-19 seperti usia, jenis kelamin, pekerjaan, komorbid, penggunaan obat antiviral, dan durasi rawatan. Analisis bivariat atau analitik dilakukan pengujian statistik berupa uji *chi-square*. Seluruh data dianalisis dengan menggunakan *software SPSS* versi 23.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Yuliddin Away Tapaktuan didapatkan total 90 orang subjek penelitian dengan mayoritas berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 46 orang (51,1%) dan 44 orang (48,9%) yang berjenis kelamin perempuan. Bila ditinjau berdasarkan usia, pasien dengan rentang usia 41-60 tahun mendominasi dari keseluruhan jumlah pasien COVID-19 yaitu sebanyak 35 orang (38,9%). Berdasarkan pekerjaan subjek penelitian yang bukan tenaga kesehatan lebih tinggi yaitu sebanyak 87 orang (96,7%) sedangkan tenaga kesehatan hanya sebanyak 3 orang (3,3%). Obat anti viral yang

Tabel 1. Karakteristik pasien COVID-19

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	46	51,1
Perempuan	44	48,9
Umur (tahun)		
18-40	27	30
41-60	35	38,9
>61	28	31,1
Komorbid		
DM tipe 2	27	30
Hipertensi	4	4,4
Asma dan PPOK	4	4,4
PJK	1	1,1
CHF	2	2,2
CKD	1	1,1
Sirosis hati	1	1,1
Tidak ada	50	55,6
NLR		
< 3,13	22	24,4
≥ 3,13	68	75,6
Outcome		
Membaik/sembuh	63	70
Meninggal	27	30

paling banyak digunakan yaitu oseltamivir pada 33 pasien (36,7%) diikuti dengan remdesivir sebanyak 27 pasien (30%). Komorbid diabetes melitus tipe 2 mendominasi sebanyak 27 pasien (30%) diikuti dengan hipertensi sebanyak 4 pasien (4,4%), asma serta PPOK sebanyak 4 pasien (4,4%), diikuti dengan

pasien penyakit jantung koroner, gagal ginjal kronik, dan sirosis hati masing-masing sebanyak 1 pasien. Derajat ringan-sedang pada kasus COVID-19 pada penelitian ini yang lebih tinggi dibandingkan derajat berat-kritis dengan masing-masing sebanyak 55 kasus (61,1%) dan 35 kasus (38,9%). Untuk durasi rawatan paling lama diatas 15 hari rawatan yaitu sebanyak 4 kasus (4,4%) dan hari rawatan dibawah 7 hari sebanyak 31 kasus (34,4%). *Outcome* pasien COVID-19 yang mengalami perbaikan atau sembuh sebanyak 63 orang (70%) dan yang mengalami kematian sebanyak 27 orang (30%). Pasien COVID-19 dengan nilai NLR normal sebanyak 22 pasien (24,4%) dan sebanyak 68 pasien (75,6%) dengan nilai NLR tinggi (Tabel 1).

Hasil uji analisa bivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa *outcome* pasien COVID-19 yang mengalami kematian dengan nilai NLR yang tinggi ($\geq 3,13$) sebanyak 26 kasus sedangkan yang membaik/sembuh sebanyak 42 kasus. Pada kasus dengan *outcome* membaik/sembuh dengan nilai NLR normal ($< 3,13$) sebanyak 21 kasus sedangkan yang mengalami kematian hanya sebesar 1 kasus, yang secara statistik didapatkan *p value* = 0,003 yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan NLR dengan *outcome* pasien covid-19 (Tabel 2).

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan resiko kematian pada pasien dengan nilai NLR yang tinggi ($\geq 3,13$) dibandingkan dengan nilai NLR normal ($< 3,13$). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yuwei Liu, dkk menunjukkan bahwa terdapat peningkatan resiko kematian pada pasien

Tabel 2. Hubungan NLR dengan Outcome pasien COVID-19

Variabel	Membaik/sembuh	Meninggal	P-Value
NLR			
Normal ($< 3,13$)	21 (23,3%)	1 (1,1%)	0,003
Tinggi ($\geq 3,13$)	42 (46,7%)	26 (28,9%)	
Total	63 (70%)	27 (30%)	90 (100%)

yang mengalami neutrofilia dan limfositopenia yang berkaitan dengan reaksi inflamasi yang terjadi pada COVID-19 sehingga menstimulasi produksi neutrofil yang berlebihan dan mempercepat proses apoptosis terhadap limfosit sehingga nilai perbandingan neutrofil dan limfosit akan meningkat.⁹ Disregulasi dari respon sel imun menyebabkan hipereaktivitas inflamasi yang menyebabkan *multiple organ dysfunction syndrome* hingga kematian.⁴ Dalam studi yang sama yang dilakukan oleh Yuwei Liu, dkk menunjukkan terdapat peningkatan resiko kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit sebesar 8% pada setiap peningkatan satu nilai NLR.⁹ Studi meta analisis yang dilakukan oleh Ozawa, dkk juga menunjukkan hasil bahwa NLR dapat menjadi variabel utama untuk menentukan prognosis dan resiko mortalitas COVID-19 dan nilai NLR yang tinggi juga dapat berhubungan dengan beratnya gejala dan tingginya resiko kematian pada pasien COVID-19.¹⁰ Dalam studi Jingyuan Liu, dkk menunjukkan bahwa pasien dengan nilai NLR $\geq 3,13$ membutuhkan perawatan lebih intensif dengan resiko gejala berat hingga kematian dibandingkan pasien COVID-19 dengan nilai NLR $< 3,13$ yang hanya menimbulkan gejala ringan dan jarang menyebabkan resiko kematian.⁸

Faktor-faktor inflamasi selain NLR seperti *Interleukin-6*, *Interleukin-8*, *C-Reactive Protein* juga dapat dijadikan variabel penentu resiko kematian pada pasien COVID-19, namun pemeriksaan NLR lebih mudah diaplikasikan dan menjadi pemeriksaan hematologi rutin, lebih murah, mudah diukur, dan dapat diperiksa pada fasilitas layanan kesehatan dengan sumberdaya terbatas.¹¹ Perkembangan penelitian selanjutnya diharapkan dapat menilai variabel lain terhadap nilai NLR seperti usia, komorbid, derajat keparahan, dan lain-lain.

KESIMPULAN

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan faktor inflamasi yang dapat dijadikan variabel penentu *outcome* pasien COVID-19 yang mudah diaplikasikan dan menjadi pemeriksaan hematologi

rutin difasilitas kesehatan dan diharapkan penilaian *outcome* pasien dapat dilakukan lebih awal melalui penghitungan nilai NLR sehingga dapat mengurangi resiko kematian pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci*. 2021;37(5):1435-1439.
2. Moradi EV, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021;40:11-14.
3. World Health Organization (WHO) Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [updated 2023; cited 2023 Juni]. Available from: <https://covid19.who.int>
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. [updated 2023; cited 2023 Juni] <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5).
6. Acosta RHA, Garrigos ZE, Marcellin JR, Vijayvargia P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin N Am*. 2022;32:231-249.
7. Natarajan S, Ranganathan M, Natarajan PL, Nesakumar M, Anbalagan S, Precilla KL, et al. Comparison of Real-time RT-PCR cycle threshold (Ct) values with clinical features and severity of COVID-19 disease among hospitalized patients in the first and second waves of COVID-19 pandemic in Chennai, India. *Journal of Clinical Virology Plus*. 2023;3:1-6

8. 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.
9. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection.* 2020;81:6-12
10. Ozawa T, Asakura T, Chubaci S, Namkoong H, Tanaka H, Lee K, et al. Use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and an oxygen requirement to predict disease severity in patients with COVID-19. *The Japanese Respiratory Society.* 2023;61:454-459.
11. Pimentel GD, Vega MC, Laviano A. High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID 19 patients. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.* 2020;40:101-102