

Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Kematian Pasien *Coronavirus Disease* 2019 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Fifi Nurliza Aini Tibar¹, Intanri Kurniati², Selvi Rahmawati³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

³Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

Abstrak

World Health Organization (WHO) menetapkan *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) sebagai pandemi per 9 Maret 2020. Data per 8 Oktober 2021 mencatat bahwa total kasus positif COVID-19 di Provinsi Lampung tercatat sebanyak 49.304 kasus dengan 3.790 kasus kematian. Progresivitas penyakit pada pasien COVID-19 ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium. Beberapa studi melaporkan bahwa nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) sangat dihubungkan dengan perburukan klinis hingga kematian pada pasien COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan RNL dengan kematian pada pasien COVID-19. Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel yang digunakan merupakan data rekam medik yang diambil dari 44 pasien COVID-19 yang hidup dan 44 pasien COVID-19 yang meninggal pada bulan Maret 2020 - September 2021 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Sampel dipilih menggunakan teknik *purposive sampling*. Analisis statistik dilakukan dengan analisis univariat dan bivariat. Hasil analisis bivariat dengan uji *chi square* menunjukkan nilai p adalah 0,000 ($p < 0,5$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara RNL dengan kematian pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara RNL dengan kematian pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Kata Kunci: *Coronavirus Disease* 2019, kematian, rasio neutrofil limfosit

Correlation Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mortality of COVID-19 Patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Lampung

Abstract

World Health Organization (WHO) declared *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) a pandemic as of March 9, 2020. Data as of October 8, 2021 recorded a total positive case of COVID-19 in Lampung Province were 49,304 cases with 3,790 deaths. Disease progression in COVID-19 patients was determined based on the results of laboratory tests. Several studies reported that the value of Neutrophil Lymphocytes Ratio (NLR) was strongly associated with clinical worsening and even death in COVID-19 patients. This study was purposed to determine the relationship between NLR with death in COVID-19 patients. This study was an observational analytic study with a cross sectional design. The sample was medical record data taken from 44 COVID-19 patients who survived and 44 COVID-19 patients who died in March 2020 - September 2021 at Dr. RSUD. H. Abdul Moeloek Lampung Province. The sample was selected using purposive sampling technique. Statistical analysis was performed by univariate and bivariate analysis. The result of the bivariate analysis with chi quare test showed the p value was 0.000 ($p < 0.5$), which indicated that there were a relationship between NLR with death in COVID-19 patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province. There were a statistically significant relationship between NLR with death in COVID-19 patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province.

Keywords: *Coronavirus disease* 2019, death, neutrophil lymphocyte ratio

Korespondensi: Fifi Nurliza Aini Tibar, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
E-mail: fifinurlizaa@gmail.com

Pendahuluan

Pada akhir tahun 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, China, dilaporkan terjadi wabah pneumonia yang disebabkan oleh virus baru yang diidentifikasi sebagai *Coronavirus* jenis zoonosis *Human-Coronavirus* (HCoV) ketiga pada abad ini. Hal ini menjadi ancaman serius

bagi dunia kesehatan internasional. *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) melaporkan bahwa penyakit yang diakibatkan oleh *Coronavirus* baru ini diklasifikasikan sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹ Pada tanggal 11 Februari 2020, *World*

Health Organization (WHO) mengumumkan nama resmi penyakit yang disebabkan oleh virus ini adalah *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dan ditetapkan sebagai pandemi pada tanggal 9 Maret 2020.²

Sejak kasus pertama di Wuhan, terjadi peningkatan kasus COVID-19 di China setiap hari dan memuncak pada akhir Januari hingga awal Februari 2020. Awalnya, banyak kasus ditemukan di Hubei dan provinsi sekitarnya. Kemudian bertambah ke provinsi-provinsi lain hingga akhirnya menyebar ke seluruh China dan negara lain.³ Kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 dengan jumlah dua kasus. Data yang diakumulasi hingga akhir bulan Maret 2020, didapatkan kasus yang terkonfirmasi positif berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian dengan tingkat mortalitas sebesar 8,9%. Angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara.² Kasus COVID-19 berdasarkan data yang dilaporkan per 8 Oktober 2021, total kasus terkonfirmasi positif COVID-19 di seluruh dunia adalah 236.559.025 kasus dengan 4.831.486 kasus kematian (CFR 2,0%) di 204 negara terjangkit dan 151 negara transmisi lokal sedangkan kasus terkonfirmasi positif di Indonesia adalah sebanyak 4.225.871 kasus yang tersebar di 34 provinsi dengan kasus kematian 142.560 kasus (CFR 3,1%) dan 4.057.760 pasien pulih. Sementara di Provinsi Lampung telah tercatat 49.304 kasus dengan positif COVID-19 dan 3.790 kasus kematian.⁴ Tingkat kasus kematian di Indonesia per 8 Oktober 2021 mengalami penurunan dibandingkan dengan kasus pada akhir Maret 2020. Namun angka penurunan tersebut masih cukup tinggi jika dibandingkan dengan angka kematian kasus global.⁵

Manifestasi klinis pasien COVID-19 bervariasi dari tanpa gejala hingga gejala berat. Sebagian kecil (30%) berkembang menjadi manifestasi parah seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), pneumonia berat, syok sepsis, koagulopati hingga kematian.⁶ Perkembangan cepat ke kondisi parah ini mengarah ke peradangan yang luar biasa atau hiperinflamasi, atau yang dikenal sebagai badai sitokin. Untuk itu, dibutuhkan biomarker penanda inflamasi yang memungkinkan untuk

digunakan dalam memprediksi keparahan penyakit pada COVID-19.⁷

Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan salah satu penanda inflamasi yang berasal dari kombinasi jumlah neutrofil dan limfosit absolut. Dua parameter tersebut merupakan parameter klinis yang pemeriksaannya dilakukan secara rutin. Peningkatan RNL dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat sehingga dapat memprediksi derajat keparahan suatu penyakit yang juga dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19.^{7,8} Penelitian yang dilakukan oleh Pakos *et al* (2020), disebutkan bahwa RNL yang lebih tinggi juga berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien rawat inap COVID-19.⁹ Hal tersebut juga dilaporkan oleh Liu *et al* (2020), pada penelitiannya yang menyebutkan bahwa RNL yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko tingginya kematian rawat inap.¹⁰

RNL merupakan parameter yang lebih praktis dalam aplikasi klinis dibandingkan dengan parameter laboratorium lain yang memprediksi prognosis COVID-19, seperti interleukin-6, kadar D-dimer, C-reaktif protein, dan laju sedimentasi eritrosit karena mudah diperoleh dalam tes darah rutin dengan biaya rendah dan tidak memerlukan peralatan pengujian khusus.¹¹⁻¹² Hal tersebut mengasumsikan bahwa pemeriksaan RNL dapat digunakan sebagai biomarker yang sederhana, mudah diakses, cepat, dan hemat biaya, terutama untuk fasilitas kesehatan dengan sumber daya medis yang terbatas.¹³ Sampai saat ini belum ada data dan penelitian tentang hubungan antara RNL dengan kematian COVID-19 di Lampung. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang mengkaji hubungan antara RNL dengan kematian pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang merupakan rumah sakit umum tipe A di Bandar Lampung yang menjadi tempat pelayanan rumah sakit rujukan tertinggi.

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan kematian pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan tujuan khusus penelitian ini adalah untuk

mengetahui presentase pasien COVID-19 yang meninggal dan hidup dengan nilai RNL $\geq 3,13$.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data yang digunakan merupakan data rekam medik dari 44 pasien COVID-19 yang hidup dan 44 pasien COVID-19 yang meninggal pada bulan Maret 2020 - September 2021 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Penelitian ini telah dilaksanakan di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Februari 2022. Sampel dipilih menggunakan teknik *purposive sampling*. Data yang telah diperoleh akan diolah menggunakan perangkat lunak untuk dilakukan analisis univariat dan bivariat menggunakan uji statistik *chi square* ($\alpha = 0.05$).

Hasil

Tabel 1 menunjukkan bahwa kategori usia, distribusi frekuensi pasien COVID-19 yang hidup adalah sebanyak 9 pasien (20,5%) berada pada kategori usia 19-30 tahun, 13 (29,5%) pasien berada pada kategori usia 31-45 tahun, 10 (27,7%) pasien berada pada kategori usia 46-59 tahun, 12 (27,3%) pasien berada pada kategori usia ≥ 60 tahun. Sedangkan, distribusi frekuensi usia pasien COVID-19 yang meninggal didapatkan adalah sebanyak 1 (2,3%) pasien berada pada kategori usia 19-30 tahun, 7 (15,5%) pasien berada pada kategori usia 31-45 tahun, 13 (29,5%) pasien berada pada kategori usia 46-59 tahun, 23 (52,3%) pasien berada pada kategori usia ≥ 60 tahun.

Hasil sebaran jenis kelamin pada pasien COVID-19 yang hidup adalah sebanyak 17 (38,6%) pasien berjenis kelamin laki-laki dan sebanyak 27 (61,4%) pasien berjenis kelamin perempuan. Jenis kelamin wanita lebih banyak dari keseluruhan pasien yaitu sebanyak 45 (51,5%) pasien dibandingkan laki-laki sebanyak 43 (48,9%) pasien. Namun dari total pasien COVID-19 yang meninggal, lebih banyak yang berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 26 (59,1%) pasien dibandingkan perempuan sebanyak 18 (40,9%) pasien (tabel 1).

Tabel 1 juga menunjukkan bahwa hipertensi merupakan penyakit komorbid

terbanyak yang dimiliki dari keseluruhan pasien COVID-19 dibandingkan dengan penyakit komorbid lainnya, yaitu sebanyak 25 (28,4%) pasien. Penyakit komorbid kedua terbanyak dari keseluruhan pasien adalah diabetes dengan jumlah 16 (18,2%) pasien. Hipertensi juga merupakan penyakit komorbid terbanyak yang dimiliki pasien COVID-19 yang meninggal yaitu dengan jumlah 15 (34,1%) pasien, kemudian diikuti oleh diabetes dengan jumlah 10 (22,7%) pasien dan penyakit jantung dengan jumlah 2 (4,5%) pasien. Penyakit komorbid lainnya yang ditemukan pada penelitian ini pada pasien COVID-19 yang hidup ialah asam urat sedangkan pada pasien COVID-19 yang meninggal, jenis komorbid yang ditemukan adalah anemia, *Chronic Kidney Disease* (CKD), dan penyakit liver.

Tabel 1 menunjukkan distribusi gejala klinis yang ditemukan pada pasien COVID-19 yang hidup dan meninggal. Pada pasien COVID-19 yang hidup, ditemukan gejala batuk pada 28 (63,6%) pasien, dispnea 18 (40,9%) pasien, demam 15 (34,1%) pasien, malaise 10 (22,7%) pasien, pilek 4 (9,1%) pasien, mual dan muntah 3 (6,8%) pasien, anosmia 3 (6,8%) pasien, nyeri kepala 2 (4,6%) pasien, nyeri tenggorokan 4 (9,1%) pasien, dan gejala lainnya pada 4 (9,1%) pasien. Gejala lainnya tersebut mencakup diare, nyeri dada, sakit perut, dan nyeri epigastrium. Pada pasien COVID-19 yang meninggal, ditemukan pasien dengan gejala batuk sebanyak 22 (50%) pasien, dispnea 34 (77,3%) pasien, demam 8 (18,2%) pasien, malaise 5 (11,4%) pasien, pilek 2 (4,6%) pasien, mual dan muntah 2 (4,6%) pasien, dan gejala lainnya 4 (9,1%) pasien yang mencakup diare dan sakit perut.

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata leukosit dari 44 subjek penelitian pasien COVID-19 yang hidup adalah sebesar 8038,9/ μL dengan rincian rerata kadar neutrofil dan limfosit secara berurutan adalah 5353,5/ μL (68,2%) dan 1819,8/ μL (23,3%). Sementara itu, hasil rerata leukosit dari 44 subjek penelitian pasien COVID-19 yang meninggal adalah sebesar 12445,9/ μL dengan rincian rerata kadar neutrofil dan limfosit secara berurutan adalah 11820,3/ μL (85,2%) dan 1107,0/ μL (9,5%).

Berdasarkan tabel 3 didapatkan hasil rerata \pm standar deviasi lama rawat inap dari 44 subjek penelitian pasien COVID-19 yang hidup sebesar $9,93 \pm 4,13$. Sementara itu, hasil rerata \pm standar deviasi lama rawat inap dari 44 subjek penelitian pasien COVID-19 yang meninggal adalah sebesar $6,05 \pm 5,13$. Analisis univariat berdasarkan tabel 4, distribusi frekuensi rasio neutrofil limfosit (RNL) pasien COVID-19 dengan nilai RNL $< 3,13$ ditemukan sebanyak 28 (31,3%) pasien dan pasien COVID-19 dengan nilai RNL $\geq 3,13$ ditemukan sebanyak 60 (68,2%) pasien.

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan kematian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Analisis dilakukan

dengan menggunakan uji statistik *chi square* dengan tingkat kemaknaan 5% ($\alpha=0,05\%$). Tabel 8 menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan nilai RNL $< 3,13$ yang hidup adalah sebanyak 23 (52,3%) pasien, sedangkan pada pasien COVID-19 dengan nilai RNL $\geq 3,13$ yang hidup adalah sebanyak 21 (47,7%). Pasien COVID-19 dengan nilai RNL $< 3,13$ yang meninggal adalah sebanyak 5 (11,4%) pasien, sedangkan pasien COVID-19 dengan nilai RNL $\geq 3,13$ adalah sebanyak 39 (88,6%) pasien. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel dengan nilai *p* sebesar 0,000 ($p < 0,05$).

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kematian				Total	
	Hidup		Meninggal		N	%
	n	%	n	%		
Usia						
19-30 tahun	9	20,5	1	2,3	10	11,4
31-45 tahun	13	29,5	7	15,9	20	22,7
46-59 tahun	10	27,7	13	29,5	23	26,1
≥ 60 tahun	12	27,3	23	52,3	35	39,8
Jenis Kelamin						
Laki-laki	17	38,6	26	59,1	43	48,9
Perempuan	27	61,4	18	40,9	45	51,1
Penyakit Komorbid						
Tanpa komorbid	27	61,4	15	34,1	42	7,7
Hipertensi	10	22,7	15	34,1	25	28,4
Diabetes	6	13,6	10	22,7	16	18,2
Penyakit jantung	3	6,8	2	4,5	5	5,7
Komorbid lainnya	1	2,3	5	11,4	6	6,8
Gejala Klinis						
Batuk	28	63,6	22	50	50	56,8
Dispnea	18	40,9	34	77,3	52	59,1
Demam	15	34,1	8	18,2	23	26,1
Malaise	10	22,7	5	11,4	15	17,0
Pilek	4	9,1	2	4,6	6	6,8
Mual & muntah	3	6,8	2	4,6	5	8,6
Anosmia	3	6,8	0	0	3	2,4
Nyeri kepala	2	4,6	0	0	2	2,3
Nyeri tenggorokan	4	9,1	0	0	4	4,5
Gejala lainnya	4	9,1	4	9,1	8	9,1

Tabel 2. Rerata Leukosit, Neutrofil dan Limfosit

Variabel	Kematian	
	Hidup	Meninggal
Leukosit (μL)	8038,9	12445,9
Neutrofil		
%	68,2	85,2
μL	5353,5	11820,3
Limfosit		
%	23,3	9,5
μL	1819,8	1107,0

Tabel 3. Distribusi Lama Rawat Inap

Variabel	Kematian	
	Hidup	Meninggal
Lama Rawat Inap	9,93 \pm 4,13	6,05 \pm 5,13

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Rasio Neutrofil Limfosit Pasien COVID-19

RNL	Kematian				Total		Nilai <i>p</i>
	Hidup		Meninggal		n	%	
	n	%	n	%			
< 3,13	23	52,3	5	11,4	28	31,8	0,000
\geq 3,13	21	47,7	39	88,6	60	68,2	
Total	44	100	44	100	88	100	

Tabel 5. Analisis Bivariat Rasio Neutrofil Limfosit dengan Kematian pada Pasien COVID-19

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	Frekuensi	Persentase (%)
< 3,13	28	31,8
\geq 3,13	60	68,2
Total	88	100

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Februari 2022 diperoleh data meliputi usia, jenis kelamin, penyakit komorbid dan gejala klinis (Tabel 1).

Hasil penelitian mengenai distribusi usia pada tabel 1 menunjukkan bahwa kasus kematian terbanyak terjadi pada pasien COVID-19 dengan kategori usia \geq 60 tahun yaitu sebanyak 23 sampel (52,3%). Berdasarkan hasil ini dapat dikatakan bahwa pasien yang meninggal lebih banyak terjadi pada pasien dengan usia lebih tua. Studi yang dilakukan oleh Rai *et al* (2021) menunjukkan rerata usia pada pasien COVID-19 yang meninggal adalah

58,66 tahun dan pasien yang hidup adalah 47,97 tahun.¹⁴ Hal yang sama juga dilaporkan oleh Guo *et al* (2020) yang menunjukkan bahwa usia tua merupakan faktor risiko terhadap kematian pasien COVID-19.¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Wu *et al* (2020) juga mengatakan bahwa usia yang lebih tua dikaitkan dengan kejadian ARDS dan kematian pada pasien COVID-19.¹⁵ Usia yang lebih tua dikaitkan dengan penurunan kemampuan kekebalan tubuh. Pada usia tua, terjadi penurunan pada fungsi sel T dan sel B dan produksi sitokin tipe 2 yang berlebihan sehingga dapat menyebabkan kurangnya kemampuan dalam pengendalian replikasi virus dan respons pro-inflamasi yang lebih

lama. Hal ini yang berpotensi untuk mengarah pada prognosis yang buruk.¹⁶

Hasil penelitian mengenai distribusi jenis kelamin dari seluruh pasien terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak (51,1%) dibandingkan laki-laki (48,9%) (Tabel 1). Namun, kasus kematian lebih banyak ditemukan pada pasien laki-laki (59,1%) dibandingkan perempuan (40,9%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wenjing *et al* (2020) yang menunjukkan bahwa jumlah laki-laki lebih banyak yang meninggal (69,2%) dibandingkan yang bertahan hidup (46,10%).¹⁷ Berdasarkan studi yang telah dilakukan, secara faktual risiko laki-laki dan perempuan untuk terinfeksi SARS-CoV-2 sama besarnya. Namun, perempuan diduga memiliki respon anti-viral dan viral *clearance* yang lebih baik yang diduga akibat adanya proteksi dari kromosom x dan pengaruh kerja hormon pada perempuan. Pertimbangan lainnya adalah *lifestyle* pada laki-laki seperti merokok diikuti dengan banyak memiliki komorbid yang akan menyebabkan perburukan klinis pada pasien COVID-19.¹⁸

Hasil univariat pada tabel 1 menunjukkan bahwa hipertensi merupakan jenis komorbid yang paling banyak dimiliki oleh pasien terkonfirmasi positif COVID-19 (28,4%) dan juga paling banyak mengalami kematian (34,1%) dibandingkan komorbid lainnya. Setelah hipertensi, komorbid yang banyak dimiliki oleh pasien terkonfirmasi COVID-19 yang meninggal adalah diabetes (22,7%) kemudian diikuti oleh penyakit jantung (4,5%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pan *et al* (2020) yang melaporkan bahwa komorbid yang dimiliki oleh pasien COVID-19 yang meninggal paling banyak adalah hipertensi (52,8%), kemudian diabetes mellitus (21,3%), dan *Cardiovascular Disease* (CVD) (14,6%).¹⁹ Berdasarkan studi sebelumnya menyatakan bahwa penyakit komorbid kardiovaskular, hipertensi, dan diabetes diduga dapat menyebabkan terganggunya sistem imun dan terjadi peningkatan ekspresi ACE-2, dimana ACE-2 merupakan reseptor untuk pelekatan virus SARS-CoV-2 di dalam tubuh sehingga dapat meningkatkan risiko keparahan penyakit bahkan kematian.²⁰

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 yang hidup, ditemukan gejala klinis berupa batuk (63,6%), dispnea (40,9%), demam (34,1%), malaise (22,7%), pilek (9,1%), mual dan muntah (6,8%), anosmia (6,8%), nyeri kepala (4,6%), nyeri tenggorokan (9,1%), dan gejala lainnya (9,1%). Pada pasien COVID-19 yang meninggal, ditemukan pasien dengan gejala batuk (50%), dispnea (77,3%), demam (18,2%), malaise (11,4%), pilek (4,6%), mual dan muntah (4,6%), dan gejala lainnya (9,1%) yang mencakup diare dan sakit perut. Pada penelitian oleh Rai *et al* (2020) gejala klinis pasien COVID-19 dengan luaran *survive* yang paling umum adalah demam (76,57%), diikuti dispnea (42,46%), sakit tenggorokan (6,71%), batuk (3,01%), malaise (3,01%), dan diare (0,9%). Gejala klinis pasien COVID-19 dengan luaran meninggal yang paling banyak adalah dispnea (72,83%), diikuti batuk (69,68%), demam (66,53%), malaise (6,59%), sakit tenggorokan (2,36%), dan diare (0,3%). Data hasil penelitian tersebut menunjukan bahwa didapatkan adanya persamaan gejala antara pasien COVID-19 dengan luaran *survive* dan meninggal.¹⁴

Hasil penelitian ini mengenai gejala penyakit pasien COVID-19 yang hidup dan meninggal memiliki karakteristik gejala yang sama namun berbeda pada jumlah penderita gejala. Gejala batuk, dispnea, demam, dan malaise pada pasien COVID-19 yang terinfeksi SARS-CoV-2 adalah gejala yang paling umum pada kedua kelompok COVID-19 yang hidup dan meninggal. Pada pasien COVID-19 yang meninggal gejala dispnea memiliki proporsi tertinggi dibandingkan gejala lain dan juga dibandingkan pada pasien COVID-19 yang hidup. Penelitian oleh Du *et al* (2020) menyatakan bahwa dispnea dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada COVID-19 dibanding gejala lainnya.²¹ Menurut patofisiologinya, gejala dispnea pada COVID-19 secara umum muncul di serangan kedua dimana kondisi pasien mulai memburuk yaitu sekitar 4-7 hari setelah virus menyebar melalui aliran darah ke jaringan yang mengekspresikan ACE-2 seperti paru-paru, jantung, dan saluran cerna.²² Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, inflamasi semakin tidak terkontrol

sehingga dapat terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya.²

Berdasarkan tabel 2, didapatkan hasil rerata leukosit dari 44 subjek penelitian pasien COVID-19 yang hidup sebesar 8038,9/ μL dengan rincian rerata kadar neutrofil dan limfosit secara berurutan adalah 5353,5/ μL (68,2%) dan 1819,8/ μL (23,3%). Sementara itu, hasil rerata leukosit dari 44 subjek penelitian pasien COVID-19 yang meninggal adalah sebesar 12445,9/ μL dengan rincian rerata kadar neutrofil dan limfosit secara berurutan adalah 11820,3/ μL (85,2%) dan 1107,0/ μL (9,5%). Rerata kadar leukosit, neutrofil, dan limfosit pada pasien COVID-19 yang hidup dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang normal. Pada pasien COVID-19 yang meninggal rerata kadar leukosit dan neutrofil menunjukkan hasil yang meningkat sedangkan kadar limfosit menunjukkan hasil yang normal. Namun, rerata kadar limfosit tersebut tampak lebih rendah dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang hidup dengan nilai normal untuk leukosit ialah 4800–10800/ μL , neutrofil 1800–7700/ μL , dan limfosit 1000–4800/ μL .²³ Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Albalawi *et al* (2021) yang menyebutkan bahwa rerata kadar leukosit pasien COVID-19 *survive* adalah 9400/ mm^3 dengan rerata kadar neutrofil dan limfosit sebesar 6700/ mm^3 dan 1500/ mm^3 . Sementara itu, rerata kadar leukosit pasien COVID yang *non-survive* adalah sebesar 12600/ mm^3 dengan rerata kadar neutrofil dan limfosit sebesar 10000/ mm^3 dan 1800/ mm^3 .²⁴ Penelitian oleh Li *et al* (2020) menyatakan bahwa peningkatan jumlah leukosit pada awal skrining pasien COVID-19 diasumsikan terkait dengan adanya infeksi lain yang dapat memperburuk prognosis.¹ Asumsi ini muncul karena terdapat beberapa kasus kematian pasien COVID-19 dengan adanya pneumonia bakterial. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Zhao *et al* (2020) dan Qin *et al* (2020) yang menyatakan bahwa pasien dengan COVID-19 yang mengalami peningkatan leukosit dan neutrofil akan mengalami respon inflamasi sistemik yang hebat dan berkaitan dengan tingkat kematian yang tinggi.^{25,26}

Berdasarkan tabel 3, didapatkan hasil rerata \pm standar deviasi lama rawat inap dari 44

subjek penelitian pasien COVID-19 yang hidup sebesar $9,93 \pm 4,13$. Sementara itu, hasil rerata \pm standar deviasi lama rawat inap dari 44 subjek penelitian pasien COVID-19 yang meninggal adalah sebesar $6,05 \pm 5,13$. Hal ini sesuai dengan dengan penelitian di Rumania yang menunjukkan masing-masing rerata lama rawat inap pasien yang hidup dan meninggal adalah 12,96 dan 6,18 hari.²⁷ Sedangkan di Ghana menunjukkan lama rawat inap yang lebih pendek dengan rerata 4,73 hari pada pasien yang *survive* dan 4,53 hari pada pasien yang meninggal.²⁸ Hal ini dapat terjadi karena terdapat perbedaan strategi penanganan dan pengendalian COVID-19 antara tiap negara terutama dalam kriteria masuk dan keluar perawatan.²⁹

Pengambilan data hematologi mencakup neutrofil dan limfosit pada penelitian ini diambil ketika pasien COVID-19 pertama kali melakukan pemeriksaan laboratorium, bukan saat yang bersangkutan meninggal atau keluar dari rumah sakit dalam keadaan sehat dengan RT-PCR negatif. Rerata lama rawat inap pasien hidup dan meninggal pada hasil penelitian ini masing masing adalah 9,93 dan 6,05 hari. Selama perawatan tersebut terdapat kemungkinan telah diberi beberapa tatalaksana yang dapat memengaruhi nilai RNL pasien, seperti pemberian glukokortikosteroid eksogen dan deksametason di ICU.³⁰

Hasil pada tabel 4 menunjukkan bahwa frekuensi RNL $< 3,13$ pada pasien COVID-19 adalah sebanyak 28 (31,3%) dan pasien dengan RNL $\geq 3,13$ sebanyak 60 (68,2%) pasien. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Zalfa (2020) yang menyebutkan bahwa total pasien COVID-19 dengan RNL $< 3,13$ sebanyak 10 (12,8%) pasien dan dengan RNL $\geq 3,13$ sebanyak 68 (87,2%) pasien.³¹ Pada pasien COVID-19 yang meninggal ditemukan nilai RNL yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang hidup. Hal ini menunjukkan potensi kondisi kritis dimana RNL yang tinggi menandakan adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit akibat terjadinya proses inflamasi luas yang merupakan mekanisme patofisiologi utama yang terjadi pada COVID-19.² Peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas respon inflamasi sedangkan penurunan jumlah

limfosit menunjukkan kerusakan sistem kekebalan tubuh.²⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah pasien COVID-19 dengan RNL $\geq 3,13$ lebih banyak yang mengalami luaran meninggal dibandingkan pasien COVID-19 dengan RNL $< 3,13$. Pasien COVID-19 dengan RNL $< 3,13$ adalah sebanyak 28 (31,8%) pasien, dimana 23 (52,3%) pasien mengalami luaran hidup dan 5 (11,4%) pasien mengalami luaran meninggal. Sementara itu, pasien COVID-19 dengan RNL $\geq 3,13$ adalah sebanyak 60 (68,2%) pasien, dengan rincian 21 (47,7%) pasien mengalami luaran hidup dan 39 (88,6%) pasien mengalami luaran meninggal.

Hasil uji statistik yang ditunjukkan pada tabel 5 diperoleh nilai p sebesar 0,000 yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel yang diuji ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Isbaniah (2021) yang menyebutkan bahwa nilai awal RNL berhubungan dengan luaran pasien COVID-19 dengan $p = 0,001$.³² Hasil serupa juga dilaporkan oleh Kusmala *et al* (2021) yang menyebutkan bahwa pasien COVID-19 yang meninggal memiliki rata-rata RNL yang lebih tinggi yaitu sebesar 8,59 dibandingkan dengan pasien yang selamat dengan rata-rata sebesar 4,10 dan juga menunjukkan bahwa nilai RNL pada saat masuk rumah sakit memiliki nilai prognostik terhadap kematian pasien COVID-19 ($p = 0,002$).³³

Hasil penelitian ini sesuai dengan temuan sebelumnya yang menyatakan bahwa pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki jumlah neutrofil yang tinggi dan jumlah limfosit yang rendah pada saat keadaan yang parah. Secara umum, peningkatan RNL sering terjadi pada kasus COVID-19 berat (*severe*) dan mengarah pada kematian.³⁴ Peradangan sistemik disebut berkaitan dengan perkembangan penyakit COVID-19. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar biomarker inflamasi dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19.²⁰ Pemeriksaan RNL dapat berfungsi untuk digunakan sebagai biomarker inflamasi yang penting. Hal ini dikarenakan RNL menggambarkan respons inflamasi dan stres sistemik dengan peningkatan neutrofil dan apoptosis limfosit. Penurunan kadar limfosit

pada pasien dengan COVID-19 berat dikaitkan akibat adanya respon imun bawaan yang berlebihan yang dapat menekan imunitas seluler sehingga terjadi penurunan sel T CD4+, CD8+ dan peningkatan sel T supresor.³⁵ Hal ini menyebabkan limfositopenia dan disregulasi *innate-immunity* sehingga juga terjadi peningkatan kadar neutrofil.¹⁰ Neutrofil merupakan sel imun bawaan karena termasuk di antara leukosit imunitas bawaan pertama yang direkrut selama infeksi. Fungsi utama neutrofil adalah pembersihan patogen dan debris melalui fagositosis. Mereka juga memiliki susunan yang berbeda dari peran kekebalan lainnya, seperti pembebasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) untuk inaktivasi infeksi virus dan produksi sitokin untuk membatasi replikasi virus. Selain migrasi ke tempat infeksi virus untuk fagositosis, neutrofil dapat menginisiasi, memperbesar, dan/atau menekan proses efektor imun adaptif dengan mempromosikan *cross-talk* dua arah dengan sel T.³⁶ Neutrofilia juga dapat terjadi akibat badai sitokin yang dipicu oleh SARS-CoV-2. Meskipun peran pasti neutrofil tidak diketahui pada infeksi virus, mediator pro-inflamasi yang dihasilkan oleh neutrofil yang diaktifkan memiliki peran yang merugikan bagi pejamu. Selain itu, salah satu kemungkinan penyebab menurunnya kadar limfosit pada infeksi SARS-CoV-2 adalah limfosit menjadi target virus karena reseptor ACE-2 diekspresikan juga pada limfosit.³⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Singhal (2020) menunjukkan bahwa nilai absolut sel darah putih perifer biasanya normal atau rendah dan limfositopenia sering terjadi. Namun, pada pasien COVID-19 yang parah atau tidak bertahan hidup, jumlah limfosit menurun secara progresif sedangkan jumlah neutrofil meningkat secara bertahap. Hal ini diasumsikan terjadi karena adanya hiperinflamasi dan penekanan imunitas yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2.³⁸ Di satu sisi, neutrofil umumnya dianggap sebagai sel pro-inflamasi dengan berbagai aktivitas antimikroba yang dapat dipicu oleh faktor inflamasi terkait virus, seperti interleukin-6 dan interleukin-8.³⁹ Di sisi lain, peradangan sistematis yang dipicu oleh SARS-CoV-2 secara signifikan menekan imunitas seluler, yang

menyebabkan penurunan sel T CD3+, CD4+ dan CD8+. Selain itu, sel T yang terinfeksi SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan efek sitopatik pada sel T.⁴⁰

De Jager *et al* (2010) mengatakan bahwa RNL dapat memprediksi bakteremia lebih baik daripada biomarker inflamasi konvensional seperti protein C-reaktif, leukosit, dan neutrofil.⁴¹ RNL juga merupakan penanda yang hemat biaya, mudah dihitung dari tes darah rutin tepi dan dapat digunakan untuk melihat perkembangan dan prognosis COVID-19.⁴²

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah peneliti hanya mengambil data hematologi pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan luaran hidup dan meninggal saat pertama kali melakukan pemeriksaan laboratorium, bukan saat yang bersangkutan meninggal atau keluar dari rumah sakit dengan sehat. Sebaiknya, data diambil ketika satu atau dua hari sebelum pasien meninggal atau sebelum pasien keluar dari rumah sakit dalam keadaan sehat untuk meningkatkan keakuratan hasil penelitian. Keterbatasan lainnya adalah data penelitian tidak seluruhnya tersedia pada tiap rekam medis dan lingkup penelitian yang terbatas pada RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Simpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan kematian pada pasien *Coronavirus disease 2019* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Presentase pasien COVID-19 yang meninggal dan hidup dengan nilai RNL $\geq 3,13$ masing-masing adalah sebanyak 88,6% dan 47,7%.

Daftar Pustaka

1. Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Guan B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clinica Chimica Acta*. 2020; 510:35-46.
2. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Hernikurniawan, *et al*. Coronavirus disease 2019: tinjauan literatur terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020; 7(1):45-67.
3. Levani Y, Prastya AD, Mawaddatunnadila S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): patogenesis, manifestasi klinis dan pilihan terapi. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2021; 17(1):44-57.
4. Dinkes Provinsi Lampung. Infografis Update Situasi COVID-19 Provinsi Lampung 8 Oktober 2021 Pukul 10.00 [internet]. 2021 [disitasi tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia dari: <https://dinkes.lampungprov.go.id/infografis-update-situasi-covid-19-provinsi-lampung-8-oktober-2021-pukul-10-00/>
5. Kementerian Kesehatan RI. Situasi terkini perkembangan virus COVID-19 9 Oktober 2021 [internet]. 2021 [disitasi tanggal 10 oktober 2021]. Tersedia dari: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/document/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-9-oktober-2021/view>.
6. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
7. 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. *J Med Virol*. 2020; 92(10):1733-4
8. Yusra, NP. Pemeriksaan laboratorium pada *coronavirus disease 2019* (COVID-19). *Medical Hospitalia Journal of Clinical Medicine*. 2020; 7(1A):304-19.
9. Pakos IS, Lo KB, Salacup G, Pelayo J, Bhargava R, Peterson E, *et al*. Characteristics of peripheral blood differential counts in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Haematol*. 2020; 105(6):773-8.
10. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81(1):e6-e12.

11. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020; 57(6):389-99.
12. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148(e202):1-7.
13. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778-85.
14. Rai D, Ranjan A, H A, Pandey S. Clinical and Laboratory Predictors of Mortality in COVID-19 Infection: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Care Hospital of Eastern India. *Cureus.* 2021; 13(9):1-13.
15. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7):934-43.
16. Zhou F, Ting Yu, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet.* 2020; 3(1):01-2.
17. 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. *Respir Res.* 2020; 21(169):1-7.
18. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(14):2197-206.
19. Pan F, ang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (Covid-19): A case-control study. *Int J Med Sci.* 2020; 17(9):1281-92.
20. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020; 3:1833-9.
21. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020; 55(5):1-8.
22. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health.* 2020; 3(2):77-86.
23. Lichtman MA, Kaushansky K, Prchal JT, Levi MM, Burns LJ, Armitage JO. *Williams Manual of Hematology.* 9th Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
24. Albalawi O, Alharbi Y, Bakouri M, Alqahtani A, Alanazi T, Almutairi AZ, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality among COVID-19 patients in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2021; 14(8):994-1000.
25. Zhao K, Li R, Wu X, Zhao Y, Wang T, Zheng Z, et al. Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infectis.* 2020; 39:2279-87.
26. Qin C, Zhou L, Hu Z, hang S, Yang S, Tao Yu, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases.* 2020; 71(15):762-8.
27. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(1):1-10.
28. Crankson S, Pokhrel S, Anokye NK. Determinants of COVID-19-Related Length of Hospital Stays and Long COVID in Ghana: A Cross-Sectional. 2022; 19(527):1-11.
29. Surendra H, Elyazar I, Djaafara B, Ekawati L, Saraswati K, Adrian V, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A

- hospital-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2021; 9(100108):1-9.
30. Pluta MP, Zachura MN, Winiarska K, Kalemba A, Kapłan C, Szczepańska AJ, Krzych ŁJ. Usefulness of Selected Peripheral Blood Counts in Predicting Death in Patients with Severe and Critical COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11(4):1-12.
 31. Zalfa AAA. Uji diagnosis neutrofil, limfosit dan rasio neutrofil limfosit (RNL) pada penderita COVID-19 [Tugas Akhir]. Malang: Universitas Brawijaya; 2020.
 32. Isbaniah F, Juliani T, Damayanti T, Yenita D, Yunus F, Antariksa B, *et al*. The role of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and d-dimer in predicting the outcome of confirmed COVID-19 patients. *J Respir Indo*. 2021; 41(4):236-44.
 33. Kusmala YY, Iriawan J, Albarri F, Viradanti T, Mufarrohah S. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio, d-dimer levels, and scoring of lung lesion on chest x-ray on mortality of COVID-19 patients. *Atlantis Press*. 2021; 37:138-31.
 34. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, *et al*. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020; 92(11):2573–81.
 35. Yang AP, Liu J, Tao W, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020; 8(106504):1-7.
 36. Borges L, Pithon-Curi CT, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. *Mediators of Inflammation*. 2020; 2020:1-7.
 37. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, *et al*. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88(106950):1-7.
 38. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020; 87(4):281–6.
 39. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 53(1):19–25.
 40. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Bruggen MC, *et al*. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(7):1564–81.
 41. De Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010; 14(R192):1-8.
 42. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, *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(647):1-10.