

WELLNESS AND HEALTHY MAGAZINE

Volume 2, Issue 2, Agustus 2020, p. 219 – 223

ISSN 2655-9951 (print), ISSN 2656-0062 (online)

Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur

Devinqa Adhimah Amanda

Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

Email: devinqaaa@yahoo.co.id

ARTICLE INFO

Keyword:

Covid-19
Neutrophile
Lymphocyte
Neutrophil-Lymphocyte Ratio

**) corresponding author*

Mahasiswa Fakultas Kedokteran,
Universitas Sumatera Utara

ABSTRACT

At the end of December 2019 in Wuhan, cluster of patients were admitted to hospital with initial diagnosis as a pneumonia with the etiology remained unknown. After being traced back, they were linked to traditional market in Wuhan that sell sea food and some animals. SARS-CoV2 was identified as a cause of this condition, with COVID-19 is the name of the disease. Both cough and fever are the main clinical symptoms of COVID-19. In general, clinical symptoms of COVID-19 is mild, but there were some patients as the disease progresses fall into severe conditions. The neutrophil-lymphocyte ratio is known to have the capability to describe the degree of disease in many clinical conditions. Escalation in neutrophil-lymphocyte ratio is used as an independent marker for prognosis in patient of COVID-19. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio could be taken into consideration in determining the more appropriate treatment in patient thereby increasing the capacity of clinicians in the evaluation of COVID-19 patients.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



PENDAHULUAN

Pada akhir bulan Desember 2019 di Wuhan, didapati adanya sekelompok pasien dengan gejala respirasi yang dibawa ke rumah sakit dengan diagnosis awal berupa pneumonia disertai dengan etiologi yang belum diketahui. Pasien-pasien tersebut setelah ditelusuri kembali masing-masing saling memiliki keterkaitan dengan pasar tradisional di Wuhan, Provinsi Hubei, yang menjual makanan laut dan beberapa satwa seperti unggas, kelelawar dan ular. Setelah diidentifikasi lebih lanjut ditemukan bahwa SARS-CoV2 merupakan penyebabnya, kelompok Coronavirus jenis baru. Penyakit ini diberi nama oleh badan kesehatan dunia, WHO (*World Health Organization*), sebagai COVID-19 (*Corona-Virus-Disease-2019*) (Rothan dan Byraredy, 2020; Wang *et al*, 2020; Yuliana, 2020).

Pada tanggal 30 Januari 2020, WHO (*World Health Organization*) mendeklarasikan adanya darurat kesehatan global yang diakibatkan oleh SARS-CoV2. Oleh karena progresifitas penyakit ini semakin cepat dan jumlah pasien yang terpapar semakin banyak, semenjak 11 Maret 2020, oleh WHO keadaan darurat kesehatan global ini ditetapkan menjadi sebuah pandemik (Qin *et al*, 2020).

Sebelumnya juga terjadi wabah yang diakibatkan oleh Coronavirus yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)-CoV. (Xia *et al*, 2020)

Demam dan batuk adalah gejala utama dari COVID-19. Sebagian besar pasien yang terinfeksi COVID-19 memiliki gejala klinis yang ringan. Gejala sedang-berat dapat berprogresi secara cepat menjadi keadaan yang lebih buruk seperti gagal pernafasan akut, sindroma distress pernafasan akut, asidosis metabolik, koagulopati, dan syok sepsis. (Liu *et al.*, 2020)

Diperlukannya identifikasi awal untuk memprediksi kondisi pasien yang berisiko mengalami perburukan gejala menjadi lebih berat. Pemeriksaan laboratorium yang sederhana seperti pengukuran rasio neutrofil-limfosit diketahui dapat digunakan sebagai faktor untuk menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis (Lee *et al*, 2020). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit diketahui berhubungan dengan keparahan dari suatu penyakit dan dapat dipertimbangkan sebagai *biomarker* yang independen untuk mengindikasikan *outcome* yang buruk. Pada ulasan artikel ini bertujuan untuk melihat apakah ada peran dari rasio neutrofil-limfosit pada penanganan COVID-19. (Yang *et al*, 2020)

METODE

Sebuah tinjauan literatur mengenai kasus *emerging* yang sedang dihadapi global, sumber didapatkan dari data google cendikia, PubMed, WHO, menggunakan kata kunci: COVID-19, *neutrophil*, *lymphocyte*, NLR. Data-data yang dikumpulkan kemudian dievaluasi kembali dan dituliskan dalam suatu bentuk tulisan ulasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sejak 31 Desember 2019 sampai 30 Juni 2020, jumlah kasus COVID-19 yang tercatat sebesar 10.273.001 di seluruh dunia disertai dengan total kematian sebesar 505.295 jiwa, presentase angka mortalitas kasus di seluruh dunia sampai pada 30 Juni 2020 adalah 4,91%. Data di Indonesia sendiri sudah tercatat sampai 55.092 jiwa yang terdampak dengan total kematian sebesar 2.805 jiwa. (European Centre for Disease Prevention Control, 2020)

Angka mortalitas pada COVID-19 lebih rendah daripada yang diakibatkan oleh jenis coronavirus yang lain, seperti SARS-CoV dan MERS. Virus SARS-CoV menyebar secara global sampai sekitar 30 negara, menginfeksi 8.098 manusia dan membunuh 774 jiwa dari November 2002 sampai Juli 2003, dan juga lebih rendah dari penyakit yang diakibatkan MERS-CoV yang menyebar pada 27 negara, menginfeksi 2.494 manusia dan membunuh 858 pasien dari September 2012 sampai September 2019, angka mortalitas SARS CoV dan MERS-CoV masing-masing sebesar 9.6% dan 34.4%. (Li *et al*, 2020). Walaupun angka mortalitas saat ini pada SARS-CoV2 lebih rendah dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV, SARS-CoV2 memiliki tingkat penularan yang pesat. Publik harus waspada mengenai perkembangan dari penyakit ini (Wang *et al*, 2020).

Masa inkubasi pada COVID-19 bervariasi antara 2 hari sampai 2 minggu setelah terjadi paparan (Carlos *et al.*, 2020). Menurut penelitian yang dilakukan Li *et al* didapati bahwa gejala dari infeksi COVID-19 muncul setelah periode inkubasi sekitar 5.2 hari (Li *et al*, 2020). Pada penelitian ini juga didapati bahwa usia lebih lanjut memiliki progresifitas yang lebih cepat menuju kondisi yang buruk, terbukti dari data bahwa pada angka median, lamanya durasi dari awal timbul gejala sampai kematian pada usia lebih dari 70 tahun lebih singkat (11.5 hari) dibandingkan dengan yang lebih muda (20 hari). (Wang *et al*, 2020)

Demam dan batuk merupakan dua gejala yang paling banyak dialami. Banyak pasien yang menunjukkan gejala yang ringan dan sebagian dari itu mempunyai prognosis yang buruk. Sampai saat ini, ada beberapa pasien COVID-19 yang mengalami perburukan menjadi pneumonia berat,

edema pulmo, sindroma akut respiratori atau gagal organ multipel dan akhirnya meninggal (Yang *et al*, 2020). Melihat adanya penyebaran yang cepat dan kerusakan yang serius pada COVID-19, hal ini merupakan penting untuk secara kontinu meningkatkan kemampuan diagnosis klinis dan studi-studi mengenai pengobatannya (Yang *et al*, 2020).

Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dapat mengalami respon imun yang terganggu, hal ini dapat menyebabkan perkembangan dari hiperinflamasi dari virus. Oleh karena itu, pasien-pasien dengan gejala COVID-19 yang berat harus diperiksa parameter laboratorium untuk penanda hiperinflamasi untuk memperbaiki angka mortalitas (Lagunas-rangel, 2020).

Inflamasi disebabkan salah satunya oleh karena infeksi. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, dengan demikian hal ini menyebabkan imbalance dari respon imun. Oleh karena itu, biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor yang potensial dalam prognosis dari pasien COVID-19. (Yang *et al*, 2020)

Rasio neutrofil-limfosit merupakan salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistematis yang secara luas digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien dengan pneumonia oleh karena virus. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dapat merefleksikan proses inflamasi yang meningkat dan dapat berkaitan dengan prognosis yang buruk (Lagunas-rangel, 2020). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dan usia secara signifikan berhubungan dengan keparahan dari penyakit. Peningkatan usia dan rasio neutrofil-limfosit dapat dipertimbangkan sebagai *biomarker* yang independen dalam mengindikasikan *outcome* yang buruk (Yang *et al*, 2020).

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (Reactive Oxygen Species) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell) 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 factors*, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. 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 signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memicu progresivitas COVID-19 (Yang *et al*, 2020)

Tingkat keparahan dari COVID-19 dinilai berdasarkan *the Fifth Revised Trial Version of the Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Guidance*. Bagi yang memenuhi kriteria sebagai berikut, didefinisikan sebagai tipe yang berat: 1. Distres pernafasan dengan laju napas lebih dari 30 kali per menit; 2. Saturasi oksigen $\leq 93\%$ dalam keadaan istirahat; 3. Tekanan parsial oksigen darah arteri (PaO₂) / konsentrasi oksigen (FiO₂) $\leq 300\text{mmHg}$ (Qin *et al*, 2020). Beberapa kasus yang berat memiliki komorbid, seperti hipertensi, diabetes, gagal jantung dan insufisiensi renal (Yang *et al*, 2020).

Tabel 1
Rekomendasi mengenai penanganan pada pasien COVID-19 berdasarkan usia dan pemeriksaan laboratorium berupa rasio neutrofil-limfosit.

Pasien COVID-19	Rasio Neutrofil-Limfosit < 3.13	Rasio Neutrofil-Limfosit ≥ 3.13
Usia < 50 tahun	Tidak berisiko: Isolasi di rumah	Risiko ringan: Isolasi di bangsal umum
Usia ≥ 50 tahun	Risiko sedang: Isolasi di bangsal umum dengan pemantauan pada respirasi dan perawatan suportif	Risiko berat: Pindah ke ICU dengan peralatan pendukung pernafasan invasif

Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al*, sebanyak 61 pasien dalam kurun waktu 13 Januari sampai 31 Januari 2020 dilakukan pemantauan. Pada pasien dikelompokkan berdasarkan usia (usia <50 tahun; usia \geq 50 tahun) dan rasio neutrofil-limfosit (risiko rendah: < 3.13; risiko tinggi \geq 3.13). Analisis menggunakan Kaplan-Meier menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok tersebut ($p=0.00028$ dan $p= 0.0005$). Kemudian pasien distratifikasi untuk derajat beratnya penyakit, berdasarkan usia dan rasio neutrofil-limfosit (kelompok 1: usia <50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13; kelompok 2: usia <50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit \geq 3.13; kelompok 3: usia \geq 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13; kelompok 4: usia \geq 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit \geq 3.13). Didapatkan bahwa tidak ada pasien dengan gejala yang berat pada kelompok 1 dan 2. Terdapat 1 kasus pasien dengan gejala berat di kelompok 3, dan 7 kasus gejala berat di kelompok 4. Dapat disimpulkan bahwa berdasarkan derajat berat dari penyakit terdapat perbedaan yang signifikan untuk kelompok 3 dan 4 ($p= 0.0195$). (Liu *et al*, 2020)

Berdasarkan hasil ini direkomendasikan penanganan yang lebih lanjut pada pasien berdasarkan kedua parameter tersebut. Pasien dengan usia < 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13 dapat dilakukan isolasi di rumah. Pasien dengan usia < 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit \geq dimana merupakan risiko rendah perlu dilakukan isolasi di bangsal umum. Pasien dengan usia \geq 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit < 3.13 dimana merupakan risiko sedang, perlu dilakukan isolasi di bangsal dengan pemantauan pada kondisi klinis dan perawatan suportif. Pasien dengan usia \geq 50 tahun dan rasio neutrofil-limfosit \geq 3.13 merupakan kelompok risiko tinggi perlu dirawat di ruangan intensif dengan peralatan pendukung pernafasan invasif (Liu *et al*, 2020).

Pengukuran rasio neutrofil-limfosit diperlukan untuk mengukur stratifikasi risiko, menilai prognosis, peringatan untuk tanda awal dari gejala COVID-19 yang berat. Pengukuran rasio neutrofil-limfosit juga merupakan pemeriksaan pemeriksaan darah yang sederhana sehingga mudah diaplikasikan dalam praktik klinis sehari-hari, hemat dalam pembiayaan, dan berguna sebagai penilaian dan pertimbangan untuk menanganin pasien (Lagunas-rangel, 2020).

SIMPULAN DAN SARAN

Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dapat digunakan sebagai peringatan untuk tanda awal dari gejala COVID-19 yang berat serta sebagai penanda prognosis yang independen pada pasien COVID-19 (Xia *et al*, 2020). Penilaian dari rasio neutrofil-limfosit dapat meningkatkan kapasitas evaluasi untuk pasien COVID-19. Oleh karena itu, penggunaan rasio neutrofil-limfosit disertai dengan pertimbangan usia dapat direkomendasikan untuk menilai prognosis, mengevaluasi derajat penyakit berdasarkan gejala klinis dari pasien, dan menentukan penanganan yang tepat pada pasien dengan COVID-19 (Yang *et al*, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Carlos, W. G., Dela, C. C., Cao, B., Pasnick, S., & Jamil, S. (2020). Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(4), P7. doi: [10.1164/rccm.2014P7](https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7)
- European Centre for Disease Prevention Control. COVID-19 situation update worldwide, as of 30 June 2020. Accessed on 30 June 2020. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- Lagunas-Rangel, F. A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of medical virology*. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>

- Lee, J. S., Kim, N. Y., Na, S. H., Youn, Y. H., & Shin, C. S. (2018). Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*, 97(26). doi: [10.1097/MD.00000000000011138](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011138)
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Xing, X. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
- Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Song, M.. *et al.*, (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 102433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Wang, W., Tang, J., & Wei, F. (2020). Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*, 92(4), 441-447. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>
- WHO. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Accessed on 28 June 2020. Available at <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Released on 26 Sep 2003. Available at https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
- Xia, X., Wen, M., Zhan, S., He, J., & Chen, W. (2020). An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, 40(3), 333. doi: [10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06)
- Yang, A. P., Liu, J., Tao, W., & Li, H. M. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*, 106504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
- Yuliana, Y. (2020). Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness And Healthy Magazine*, 2(1), 187 - 192. Retrieved from <https://wellness.journalpress.id/wellness/article/view/21026>