

## Artikel Penelitian

## Hubungan *Neutrophil Lymphocyte Ratio*, *Absolute Lymphocyte Counts*, *Absolute Monocyte Counts* dengan *C-reactive Protein* pada Penderita COVID-19

Tri A. Wikanningtyas,<sup>1</sup> Fanny S. Farhan,<sup>2\*</sup> Arriza Maulana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Patologi Klinik, <sup>2</sup>Departemen Biomedik, <sup>3</sup>Program Studi Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jakarta

\*Korespondensi: fannybudian@gmail.com

Diterima 24 Oktober 2022; Disetujui 26 Desember 2022

<https://doi.org/10.23886/ejki.10.233.246>

### Abstrak

Respon inflamasi memainkan peran penting dalam penyakit COVID-19. Berbagai mediator berperan pada proses inflamasi selama terjadinya infeksi SARS Cov-2. Peningkatan kadar C-Reactive Protein (CRP), jumlah limfosit absolut (*Absolute Lymphocyte Counts/ALC*), jumlah monosit absolut (*Absolute Monocyte Count/AMC*) dan Rasio Neutofil Limfosit (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio/NLR*) dapat menunjukkan peran sebagai penanda inflamasi sistemik pada diagnosis COVID-19. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara ALC, NLR, AMC dengan kadar CRP. Penelitian analitik observasional ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Jakarta (RSIJ) Sukapura bulan Juni hingga Desember 2021, dengan mengambil data sekunder dari rekam medis rumah sakit. Sampel penelitian adalah 137 data rekam medis pasien dewasa yang terkonfirmasi COVID-19. Dari karakteristik responden didapatkan responden berusia dewasa sebanyak 46,7%, perempuan, berpendidikan Sekolah Menengah Atas, dengan pekerjaan swasta dan tidak memiliki komorbid. Hasil pemeriksaan laboratorium terlihat 89,1% jumlah limfosit absolut dalam nilai normal, jumlah monosit absolut normal, rasio neutrofil limfosit <3,13, kadar CRP tinggi 76,6% dan 54,85% foto thorax terdapat pneumonia dextra. Uji statistik menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara nilai CRP dengan ALC dan NLR, sehingga dapat disimpulkan bahwa parameter tersebut dapat digunakan sebagai prediktor proses inflamasi pada COVID-19.

**Kata kunci:** COVID19, ALC, CRP, AMC, NLR.

## Relationship between Neutrophil Lymphocyte Ratio Absolute Lymphocyte Counts Absolute Monocyte Counts with C-reactive Protein in COVID-19 Patients

### Abstract

Inflammatory response plays an important role in COVID-19. Various mediators play roles in the inflammatory process during SARS Cov-2 infection. Increased levels of C-Reactive Protein (CRP), absolute lymphocyte counts (ALC), Absolute Monocyte Count (AMC) and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) may indicate a role as markers of systemic inflammation in the diagnosis of COVID-19. This study aims to analyze the relationship between ALC, NLR, AMC with levels of CRP. This study is an observational analytic study conducted at Jakarta Islamic Hospital Sukapura from June to December 2021. Data was collected from 137 adult patients aged 18 years old and over who are confirmed to have COVID-19 based on secondary data from hospital medical records. From the characteristics of the respondents, 46.7% are adults, women, high school education, with private jobs. and the majority have no comorbidities. The results of laboratory examinations showed that 89.1% of absolute lymphocyte counts were normal, absolute monocyte counts were normal, neutrophil to lymphocyte ratio was <3.13, high CRP levels 76.6% and 54.8% of chest x-rays showed pneumonia dextra. Statistical tests show that there is a significant relationship between CRP values with ALC and NLR, so it can be concluded that these parameters can be used as predictors of the inflammatory process in COVID-19.

**Keywords:** COVID19, ALC, CRP, AMC, NLR.

## Pendahuluan

Pandemi COVID-19 yang telah terjadi beberapa tahun ini, mengakibatkan lebih dari 220 negara telah terinfeksi COVID-19 hingga mencapai 71,5 juta kasus dengan 1,6 juta meninggal dunia.<sup>1</sup> Di Indonesia per 15 Desember 2020 terjadi 629.429 kasus positif Covid 19 dengan 516.656 sembuh namun 19.111 kasus meninggal dunia.<sup>2</sup> Badai sitoki diduga sebagai penyebab tingginya angka kematian pada COVID-19.<sup>3</sup> Virus SARS CoV-2 adalah penyebab COVID-19 yang memiliki struktur utama yaitu protein N, glikoprotein spike S, glikoprotein M, dan protein E.<sup>4</sup> Saat ini beberapa infeksi dapat dikendalikan dan tetap tanpa gejala. Beberapa gejala non-pernapasan juga dikeluhkan, seperti gangguan hati dan penyakit jantung, diare, gagal ginjal dan gejala lain yang menunjukkan keterlibatan berbagai organ.<sup>5</sup> Gejala pada penderita COVID-19 bervariasi dari gejala yang non-spesifik hingga pneumonia berat disertai kerusakan organ. Umumnya gejala yang muncul adalah batuk, demam, kelelahan, mialgia, sakit kepala dan dispnea.<sup>6</sup> Banyak mediator yang berperan pada proses inflamasi diantaranya *C-reactive protein (CRP)* yang merupakan protein fase akut non-spesifik yang muncul setelah diinduksi oleh Interleukin 6 yang ada di hati dan berperan sebagai *marker* inflamasi. CRP akan meningkat signifikan pada kondisi inflamasi akut.<sup>7</sup>

Beberapa pemeriksaan penunjang laboratorium untuk mendiagnosis COVID-19 antara lain pemeriksaan lendir, swab cairan nasofaring, dan dahak memberikan hasil yang baik.<sup>8</sup> Pemeriksaan laboratorium hematologi adalah pemeriksaan awal untuk penderita COVID-19. *Absolute lymphocyte count (ALC)* <1000 sel/ $\mu$ L biasanya dialami pasien COVID-19 dan dianggap berkorelasi terhadap keparahan penyakit.<sup>9</sup> Nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)* yaitu perbandingan jumlah netrofil dibandingkan dengan jumlah limfosit juga menunjukkan peran sebagai penanda inflamasi sistemik. *Cut-off* nilai NLR adalah 3,13 untuk mendiagnosis COVID-19. Berbagai penelitian memperlihatkan adanya peningkatan kadar CRP dan IL6 pada pasien COVID-19.<sup>7</sup> Deteksi penderita Covid-19 dengan menggunakan tes antigen dan hematologi dapat dilakukan secara cepat dan harga yang terjangkau. Dengan adanya parameter tambahan ALC dan NLR<sup>10</sup> maka akan dapat berguna dalam memprediksi prognosis pada pasien pneumonia dan tumor. Riset oleh Liu

dkk<sup>7</sup> menyatakan NLR signifikan untuk melihat prognosis/keparahan infeksi pada COVID-19. Laporan terbaru mengungkapkan peranan monosit terhadap hiperinflamasi pada infeksi SARS-CoV-2 yang dapat memperburuk keparahan penyakit COVID-19. Jumlah dan status aktivitas monosit dapat dievaluasi dan diukur pada berbagai tahap COVID-19. Pemeriksaan serial jumlah monosit selama infeksi dapat menjadi pemantau tingkat keparahan dan potensi komplikasi infeksi SARS-CoV-2. Penelitian ini bertujuan untuk melihat profil hematologi pasien COVID-19 dan hubungan antara ALC, NLR, *Absolute Monocyte Count (AMC)* dengan kadar CRP sebagai prediktor proses inflamasi pasien COVID-19.

## Metode

Penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Islam Jakarta (RSIJ) Sukapura, pada bulan Juni hingga Desember 2021, dengan mengambil data sekunder dari rekam medis rumah sakit. Sampel penelitian adalah data rekam medis pasien dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction (PCR)*, menjalani rawat inap di RSIJ Sukapura pada bulan Juli – Desember 2020. Didapatkan sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (wanita hamil) sebanyak 137 orang. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *non probability sampling* yaitu *consecutive sampling*. Pemeriksaan hematologi menggunakan alat analisis hematologi Sysmex XN dengan reagen hematologi sysmex. Hasil pemeriksaan hematologi yang diambil adalah jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit berupa jumlah limfosit absolut (ALC), jumlah monosit absolut (AMC) dan nilai NLR. Hasil uji *Kolmogorov Smirnov* kadar CRP, nilai NLR, ALC dan AMC didapatkan data berdistribusi tidak normal, sehingga analisis bivariat dilakukan menggunakan uji korelasi *Spearman's rho*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan komisi etik penelitian FKK UMJ No. 10.159. B/KEPK-FKK UMJ/IV/2021

## Hasil

Dari Tabel 1 terlihat bahwa responden berusia dewasa (46.7%) dengan jenis kelamin perempuan sejumlah 54%, mayoritas berpendidikan SMA (45.3%), pekerjaan karyawan swasta (40.9%) dan memiliki penyakit komorbid hipertensi (27.7%).

Tabel. 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Responden	Jumlah (n=137)	%
Usia		
Remaja akhir (17 – 25)	11	8
Dewasa (26 – 45 tahun)	64	46,7
Lansia (46 – 65 tahun)	56	40,9
Manula (>65 tahun)	6	4,4
Jenis Kelamin		
Pria	63	46
Wanita	74	54
Pendidikan		
Tidak sekolah/SD/ sederajat	11	8,0
SMP/ Sederajat	14	10,2
SMA/ Sederajat	62	45,3
D1/D3/S1/S2/S3	50	36,5
Pekerjaan		
Pegawai negeri sipil	12	8,7
Dokter/perawat/ bidan	11	8,0
Karyawan swasta	56	40,9
Wiraswasta/pekerja lepas	9	6,6
Pensiunan/tidak bekerja	49	35,8
Penyakit komorbid		
Hipertensi	38	27,7
Diabetes melitus (DM)	9	6,6
Hipertensi + DM	13	9,4
TB Paru	2	1,5
Jantung	2	1,5
Gagal Ginjal	2	1,5
Tidak ada	71	51,8

Dari Tabel 2 terlihat mayoritas jumlah limfosit absolut dalam nilai normal (89,1%), jumlah monosit absolut normal, rasio neutrofil limfosit <3,13 (59,9%), kadar

CRP tinggi (76.6%) dan mayoritas foto thorax terdapat pneumonia dextra (54,8%). Dari Tabel 3, terlihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara nilai CRP dengan NLR dan ALC.

Tabel 2. Profil Pemeriksaan Penunjang

Variabel Hematologi	Jumlah (n=137)	%
Limfosit Absolut (ALC)		
Rendah (< 1000/ uL)	15	10,9
Normal (1000 - 4000 /uL)	122	89,1
Tinggi (>4000/uL)	0	0
Monosit Absolut (AMC)		
Rendah (<200 /uL)	0	0
Normal (200 – 800 /uL)	111	81,0
Tinggi (>800 /uL)	26	19,0
Rasio Neutrofil Limfosit (NLR)		
<3,13	82	59,9
≥3,13	55	40,1
Kadar CRP		
Normal (<6 mg/L)	32	23,4
Tinggi (>6 mg/L)	105	76,6
Foto Thorax		
Normal	7	5,1
Pneumoni Dextra	75	54,8
Pneumoni Sinistra	10	7,3
Pneumoni Bilateral	34	24,8
Bronkopneumoni	11	8,0

**Tabel 3. Hubungan Kadar CRP dengan ALC, AMC, NLR**

Hubungan CRP	Koefisien korelasi	p
NLR	0,482	0,001
ALC	-0,455	0,001
AMC	0,036	0,675

### Diskusi

Hasil penelitian data karakteristik subyek penelitian terlihat antara pasien dewasa dan pasien lansia/manula jumlahnya hampir sama, tetapi lebih tinggi dibanding usia yang lebih muda (< 25 tahun). Hal ini sejalan dengan penelitian Sijia Tian dkk<sup>11</sup> pada 263 pasien, kejadian COVID-19 rata-rata terjadi pada usia 47 tahun<sup>11</sup>, begitu pula dengan penelitian Nanshan C dkk<sup>12</sup> pada 99 pasien COVID-19, rata-rata berusia 55 tahun. Banyaknya kasus COVID-19 pada usia lansia, hal ini disebabkan oleh adanya penurunan fungsi organ tubuh dan daya tahan tubuh serta adanya penyakit komorbid yang sering terdapat pada lansia.<sup>13</sup> Keadaan ini sejalan dengan hasil penelitian yang mendapatkan mayoritas pasien COVID-19 yang dirawat mempunyai komorbid terutama hipertensi dan diabetes meliitus.

Jenis kelamin antara perempuan dan laki-laki, tidak terlalu berbeda jumlahnya. Hal ini bisa disebabkan perempuan sekarang lebih banyak yang bekerja dan keluar rumah untuk mencari nafkah, sehingga kemungkinan tertular menjadi lebih besar. Penelitian Nanshan C, dkk<sup>12</sup> mendapatkan mayoritas penderita COVID-19 adalah laki-laki. Distribusi jenis kelamin ini terkait dengan prevalensi perokok aktif yang kebanyakan pada laki-laki, hal ini diduga akibat kebiasaan merokok yang dapat meningkatkan ekspresi reseptor ACE2. Reseptor ACE2 ini sama dengan reseptor pada infeksi oleh virus SARS Cov-2.<sup>14</sup>

Mayoritas pendidikan pasien adalah berpendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) ke atas, walaupun dengan pendidikan yang baik penderita akan mempunyai pengetahuan tentang cara mencegah penyakit COVID-19, tetapi dilain pihak dengan pendidikan yang baik akan mempunyai pekerjaan dan mengharuskan mereka keluar untuk bekerja. Pasien COVID-19 yang dirawat, mayoritas adalah pekerja dibanding yang tidak bekerja. Kedua hal ini akan meningkatkan risiko untuk tertular COVID-19.

Profil pemeriksaan penunjang memperlihatkan dari sampel penelitian jumlah limfosit dan monosit mayoritas masih normal. Ditemukan adanya

jumlah limfosit yang menurun pada 15 pasien, dari penelitian Vanessa C dkk<sup>15</sup> dapat dipakai sebagai indikator awal pasien untuk mendapat perawatan intensif. Rasio netrofil limfosit memperlihatkan cukup banyak pasien dengan NLR yang tinggi, berarti jumlah netrofil yang tinggi disertai limfosit yang rendah. Penelitian Vanessa Cui dkk<sup>15</sup> yang mendapatkan hasil serupa, neutrofilia dapat memperkirakan hasil yang buruk pada pasien COVID-19.<sup>15,16</sup> Penelitian Yang dkk<sup>17</sup> mendapatkan kenaikan kadar NLR ini dapat dipicu oleh faktor inflamasi terkait virus dan juga dapat mengubah status pasien dengan gejala klinis yang ringan menjadi berat selama rata-rata 6 hari perawatan, sehingga pasien yang dirawat harus selalu dikontrol pemeriksaan laboratoriumnya oleh dokter yang merawat. Oleh karena itu, nilai NLR dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada pasien COVID-19.<sup>17</sup>

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CRP dengan NLR dan ALC. Korelasi antara CRP dan NLR, berkorelasi positif bila NLR tinggi maka kadar CRP akan meningkat juga, sebaliknya pada korelasi CRP dan ALC, berkorelasi negatif, bila kadar limfosit rendah maka kadar CRP akan meningkat. Fungsi limfosit adalah memproduksi antibodi, membunuh sel-sel yang terinfeksi virus dan sel tumor dan sebagai regulasi respon imun. Sehingga peranannya sangat penting untuk melawan infeksi virus SARS Cov-2.<sup>18</sup> Peran neutrofil pada inflamasi adalah fagositosis dan mengeluarkan beragam molekul efektor. Sel ini dapat mengeluarkan sitokin dan kemokin untuk berinteraksi dengan sel imun lain seperti limfosit. Neutrofil akan mengeluarkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan oksigen reaktif yang dapat menyebabkan DNA sel rusak sehingga patogen dalam sel dapat keluar. Pengeluaran neutrofil dapat terjadi apabila terdapat rangsangan dari faktor inflamasi yang berhubungan dengan virus contohnya TNF alpha, *Granulocyte Colony Stimulating Factor*, INF Y, IL-6, dan IL-8 yang dikeluarkan oleh limfosit.<sup>19</sup>

Kecepatan penanganan pasien berperan signifikan dalam kesembuhan. Sering kali, pemeriksaan penunjang membutuhkan waktu yang lama untuk mendapatkan hasil, dan disertai juga dengan biaya yang tidak sedikit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemeriksaan hematologi bisa menjadi salah satu alternatif awal dalam memprediksi keparahan penyakit, sehingga penanganan pasien dapat lebih cepat tertangani dan komplikasi serius dapat dicegah.



## Kesimpulan

Hasil pemeriksaan penunjang pada pasien COVID-19 di RS Islam Jakarta Sukapura didapatkan mayoritas jumlah limfosit dan monositnya masih normal, dan sebagian besar pasien meunjukkan nilai NLR yang tinggi. Terdapat korelasi antara nilai NLR dan ALC dengan kadar CRP.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pimpinan RSIJ Sukapura beserta tim sehingga proses pengumpulan data dapat berjalan lancar, juga kepada pimpinan Universitas Muhammadiyah Jakarta khususnya LPPM UMJ atas hibah yang diberikan pada penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- Open database: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020. [cited 2021 Mar 28]. Available from <https://www.un.org/en/coronavirus?/>
- Open database: Peta Sebaran. 2020. [cited 2021 Mar 28] Available from <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–8. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Minggu RB, Rumbajan JM, Turalaki GLA, Studi P, Dokter P, Kedokteran F, et al. Struktur Genom Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Biomedik Jbm.* 2021;13:233–40. doi: <https://doi.org/10.35790/jbm.13.2.2021.31996>
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12:1–18. doi: 10.3390/v12040372
- Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:1011–9. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z
- 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;18:1-12. doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0
- Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: From epidemiology to treatment. *Eur Heart J.* 2020;41:2092–108. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa462
- Wagner J, DuPont A, Larson S, Cash B, Farooq A. Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in COVID-19: A retrospective cohort review. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:761- 5. doi: 10.1111/ijlh.13288.
- Awale RB, Singh A, Mishra P, Bais Ps, Vansh K, Shamim R et al. Routine hematology parameters in COVID-19: A predictor of disease severity and mortality. *Journal of family medicine and primary care.* 2020;11:3423-9. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_2453\_21
- Sijia T, Nan H, Jing L. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020;3:401-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.018.
- Nanshan C, Min Z, Xuan D, Qu J. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395:507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Indarwati R. Lindungi Lansia dari COVID-19. *J Keperawatan Komunitas.* 2020;5:2020
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7:45–6. doi:10.7454/jpdi.v7i1.415
- Vanessa C, Stephrene S, Gek H, Kian G, Guat B. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Bingwen Eugene Fan.* 2020;95:E131-4. doi: 10.1002/ajh.25774
- Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8829674. doi: 10.1155/2020/8829674.
- 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. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
- Selanno, Y. *et al.* Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2021; 27(2), p. 184. doi: 10.24293/ijcpml.v27i2.1738.
- Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in Covid 19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504