

# The Differences Diagnostic Value of NLR ( Neutrophil Lymphocyte Ratio) and ALC (Absolute Lymphocyte Count) in Positive and Negative Covid-19

## [Perbedaan Nilai Diagnostik NLR ( Neutrophil Lymphocyte Ratio) dan ALC (Absolute Lymphocyte Count) Pada Pasien Terkonfirmasi Positif dan Negatif Covid-19]

Heri Irawan<sup>1)</sup>, Syahrul Ardiansyah<sup>2)</sup>\*

<sup>1,2)</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

\*"email penulis korespondensi" [syahrulardiansyah@umsida.ac.id](mailto:syahrulardiansyah@umsida.ac.id)

**Abstract.** *The SARS-CoV-2 virus that causes Covid-19 belongs to the same type of  $\beta$ -corona virus as the virus that causes SARS (Several Acute Respiratory Syndrome) and MERS (Middle East Respiratory Syndrome) which can cause an exaggerated immune reaction in the host. People who positive Covid-19 experience an increase in NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio) and a decrease in ALC (Absolute Lymphocyte Count) due to an inflammatory reaction in the body. This study aims to The differences diagnostic value of NLR and ALC in positive Covid-19 and negative Covid-19. Used 54 samples of positive Covid-19 patients and 54 samples of negative Covid-19 patients. From the results of the Mann Whitney statistical test, it showed a significant value ( $p < 0.05$ ), NLR value ( $p = 0.001$ ) and ALC value ( $p = 0.038$ ). The final conclusion there are differences significant by statistic in the diagnostic value of NLR and ALC in positive Covid-19 patients and negative Covid-19 patient*

**Keywords** – SARS-CoV-2, NLR, ALC, Covid-19

**Abstrak.** *Virus SARS-CoV-2 penyebab Covid-19 termasuk kedalam jenis  $\beta$  corona virus yang sama dengan jenis virus penyebab penyakit SARS (Several Acute Respiratory Syndrome) dan MERS (Middle East Respiratory Syndrome) yang dapat menyebabkan reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada orang positif Covid-19 mengalami kenaikan NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio) dan Penurunan ALC (Absolute Lymphocyte Count) karena terjadi reaksi inflamasi dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan nilai diagnostik NLR dan ALC pada pasien positif Covid-19 dan negatif Covid-19. Penelitian ini menggunakan 54 sampel pasien positif Covid-19 dan 54 sampel pasien negatif Covid-19. Dari hasil uji statistic Mann Whitney menunjukkan nilai signifikansi ( $p < 0,05$ ) yaitu nilai NLR ( $p = 0,001$ ) dan nilai ALC ( $p = 0,038$ ). Dengan demikian terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara nilai diagnostik NLR dan ALC pada pasien positif Covid-19 dan pasien negatif Covid-19*

**Kata kunci** - SARS-CoV-2, NLR, ALC, Covid-19

## I. PENDAHULUAN

Virus SARS-CoV-2 adalah penyebab *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) yang menghebohkan dunia pada bulan desember 2019. Covid-19 penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia, virus baru ini pertama kali terdeteksi di sebuah laboratorium di wuhan cina yang menyebar melalui tetesan air liur dan cairan hidung, virus ini menyebabkan gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas pada kasus berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut bahkan gagal ginjal. Virus SARS-COV-2 termasuk kelompok virus *Ordo Nidovirales* dengan RNA untai positif yang tidak tersegmentasi dan juga digolongkan *zoonosis* yaitu virus yang dapat ditularkan antara hewan dan manusia [1]. Coronavirus merupakan virus dengan RNA rantai tunggal dengan selubung (envelope) dari lipid, positif sense dengan diameter 60-140 nm dapat dikatakan hampir 100 kali lebih kecil dari rata - rata sel dalam tubuh manusia, coronavirus termasuk dalam subfamily ortho coronavirusidae, berdasarkan genus mempunyai empat jenis yaitu alpa coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus dan delta coronavirus [2].

Pada 30 Januari 2020 WHO telah menyatakan Covid-19 sebagai darurat Kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian dunia dan mengumumkan Covid-19 sebagai pandemi pada 11 maret 2020. Kasus pertama di Indonesia terjadi pada 2 maret 2020 ditemukan 2 kasus pasien terkonfirmasi Covid-19 di Jakarta yang mengeluhkan batuk, demam dan sesak napas [1]. Selama bulan maret hingga agustus 2020 terdapat 67,79 % kasus sembuh dan 4,83% meninggal dunia, kebanyakan pasien laki- laki 50,52 % dan orang dewasa pada rentang usia 31 – 45 tahun 29,73 %.

Awal terinfeksi virus belum ada gejala dalam tubuh atau asimtomatik, selanjutnya akan timbul gejala ringan seperti batuk, fatigue, anoreksia, nafas pendek dan myalgia pada kondisi ini saturasi oksigen > 95%, pada gejala sedang memiliki tanda klinis pneumonia pada pasien > 5 tahun ditemukan frekuensi pernafasan cepat > 30 kali per menit, gejala berat diikuti dengan pneumonia berat dengan frekuensi nafas > 30 kali per menit dan saturasi Oksigen < 93% distres pernafasan berat dan pada fase kritis ditemukan adanya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis yang dapat diartikan memerlukan alat peunjang hidup seperti ventilasi mekanik [4].

Virus melewati membran mukosa melalui nasal dan laring untuk memasuki paru-paru dalam *tractus respiratorius*, virus mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) untuk menyerang organ target, seperti paru-paru, jantung, system renal dan *tractus gastrointestinal*, inkubasi Covid-19 selama 3 sampai 14 hari awalnya tubuh belum merasakan gejala dari serangan virus hingga virus telah menyebar melalui aliran darah dan menyerang organ yang mengekspresikan ACE2, Tubuh mulai merasakan adanya gejala ringan pada 7 hari serangan awal, dan apabila kondisi terus memburuk pasien akan merasakan sesak nafas hingga gagal nafas [5]

Infeksi virus *SARS-CoV-2* dapat memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada manusia reaksi secara keseluruhan disebut badai sitokin yang merupakan reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dalam jumlah besar sebagai respon adanya infeksi. Saat terjadi inflamasi tubuh akan merespon fisiologis berupa penurunan jumlah limfosit dan peningkatan jumlah netrofil dalam tubuh oleh karena itu pengembangan biomarker untuk mempresentasikan status inflamasi dan imun sangat bermanfaat untuk prognosis pasien Covid-19 [7]. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan pemeriksaan darah sebagai marker adanya inflamasi, perhitungan jumlah NLR dari komponen sel darah putih differential yaitu pembagian jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit, didalam tubuh jumlah neutrofil sangat banyak dan berfungsi sebagai pertahanan terhadap virus melalui pelepasan internal virus, mekanisme pembunuhan, pelepasan sitokin, degranulasi dan *neutrophil extracellular traps* (NETs), saat terjadi inflamasi imunitas seluler akan menurunkan kadar limfosit T helper (CD4) dan meningkatkan limfosit sitotoksik (CD8) menyebabkan rasio neutrofil dan limfosit meningkat [8]. *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) merupakan pemeriksaan darah untuk mengetahui jumlah limfosit dalam darah, saat tubuh terjadi infeksi seperti virus, kanker atau auto imun dapat menyebabkan perubahan nilai dari limfosit, pada kasus pasien positif Covid-19 sering terjadi penurunan limfosit dimana limfosit mengekspresikan reseptor ACE2 dan berikatan dengan virus *SARS-CoV-2* dalam sel dan menyebabkan lisis dan terjadi badai sitokin [5].

*Polymerase Chain Reaction* (PCR) teknologi yang mampu melipatgandakan fragmen DNA yang memiliki sensitifitas yang cukup tinggi karena hanya membutuhkan sedikit sampel DNA, pertama kali ditemukan oleh Kary Banks Mullis 32 tahun silam. Secara teoritis menggunakan rumus  $Y = (2n - 2n) X$ , dimana Y adalah jumlah amplicon, n adalah jumlah siklus dan X adalah jumlah molekul DNA template, dua pasang fragmen oligonukleotida (primer) yang saling berlawanan dan berkomplemen pada prosesnya pertama terjadi denaturasi memisahkan dua untas DNA menggunakan suhu tinggi, kedua annealing menurunkan suhu untuk memfasilitasi penempelan DNA yang sudah berkomplemen dengan primer, selanjutnya polimerasi dimana untas tunggal DNA dibaca oleh DNA polymerase dengan menambahkan basa-basa DNA sehingga fragmen DNA dapat diperbanyak secara eksponensial [7].

Menurut penelitian Danis Pertiwi (2022) yang berjudul hubungan antara *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan mortalitas pasien Covid-19 menunjukkan tingkat keparahan Covid-19 dipengaruhi oleh respon inflamasi bawaan tubuh dan berkaitan dengan badai sitokin yang dapat memicu kematian, pada derajat yang parah jumlah limfosit menurun progresif dan sebaliknya jumlah netrofil meningkat [10]. Menurut penelitian Khamidun Nisak (2022) yang berjudul korelasi nilai *Absolut Lymphocyte Count* (ALC) dengan mortalitas pasien Covid-19 pada early stage, nilai ALC dan NLR normal. Memasuki puncak masa inkubasi (hari ke-14) nilai ALC menurun dan NLR akan meningkat. Namun setelah dilakukan pengobatan, nilai NLR menurun dan menunjukkan indikasi yang baik [11]. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang perbedaan nilai diagnostik NLR dan ALC pada pasien positif Covid-19 dan pasien negatif Covid-19.

## II. METODE

Penelitian ini dilakukan setelahmendapat surat keterangan lolos uji etik dari RSUD Bangil dengan nomor 445.1/14/424.072.01/2023. Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorik, dengan metode kuantitatif. Desain penelitian yang digunakan bertujuan untuk mengetahui perbedaan nilai diagnostik NLR dan ALC pada pasien positif dan negatif Covid-19 di RSUD Bangil. Penelitian ini menggunakan pengambilan *simple random sampling* dan dilaksanakan pada bulan Maret 2023. Sampel pada penelitian ini yaitu 54 pasien terkonfirmasi positif Covid-19 dan 54 pasien negative Covid-19. Pengambilan sampel dan pemeriksaan dilakukan di RSUD Bangil menggunakan alat *Haematology Analyzer (Cell Dyn Ruby)* dengan metode *Multi-Angle Polarized Scatter Separation* (MAPSS)

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1.** Distribusi Frekuensi pasien positif Covid-19 dan pasien negatif Covid-19 di RSUD Bangil berdasarkan nilai CT Value.

No	CT Value	Pasien Positif		Pasien Negatif	
		Frekuensi	Presentase (%)	Frekuensi	Presentase (%)
1	11-20	9	16	0	0
2	21-30	43	80	0	0
3	31-40	2	4	0	0
Total		54	100	0	0

Presentase data nilai CT Value dari 54 pasien positif Covid-19 didapatkan 16% (9 pasien) pada CT Value 11 - 20, 80% (43 pasien) pada CT Value 21-30 dan 4% (2 pasien) pada CT Value 31-40, sedangkan pada pasien negatif Covid-19 tidak didapatkan pasien dengan CT value seperti pada Tabel 1.

**Tabel 2.** Uji Statistik Perbedaan Hasil *Neutrofil Limfosit Ratio* (NLR) Pada Pasien Positif Dan Pasien Negatif Covid-19 di RSUD Bangil

		Kelompok	
		Pasien Positif covid	Pasien Negatif covid
Hasil NLR	Mean	8,40	4,87
	SD	6,73	3,72
	Min	1,45	0,62
	Max	32,78	15,50
	Sum	453,96	263,44
<i>Mann-Whitney</i>		Asymp sig. (2-tailed) : 0,001	

Pada hasil Uji Statistik Mann-Whitney nilai NLR pada pasien positif dan negatif Covid-19 didapatkan nilai mean 8,40 pada pasien positif Covid-19 dan mean 4,87 pada pasien negatif Covid-19 dan nilai signifikan 0,001 seperti pada Tabel 2.

**Tabel 3.** Uji Statistik Perbedaan Absolut Lymphosit Count (ALC) Pada Pasien Positif Dan Pasien Negatif Covid-19 di RSUD Bangil

		Kelompok	
		Pasien Positif Covid	Pasien Negatif Covid
Hasil ALC	Mean	1,44	1,80
	SD	0,82	0,92
	Min	0,31	0,32
	Max	3,77	4,53
	Sum	77,91	97,21
<i>Mann-Whitney</i>		Asymp sig. (2-tailed) : 0,038	

Pada hasil Uji Statistik Mann-Whitney nilai ALC pada pasien positif dan negatif Covid-19 didapatkan nilai mean 1,44 pada pasien positif Covid-19 dan mean 1,80 pada pasien negatif Covid-19 dan nilai signifikan 0,038 seperti pada Tabel 3.

Hasil uji normalitas Kolmogrov Smirnov diperoleh nilai signifikansi yaitu 0,000 dimana nilai sig < 0,05 maka dapat diartikan data terdistribusi tidak normal. Sehingga dilakukan uji non parametrik untuk mengetahui perbedaan nilai NLR dan ALC pada pasien positif Covid-19 dan pasien negatif Covid-19 menggunakan uji statistik Mann Whitney. Pada uji Mann Whitney didapatkan nilai signifikan dari NLR yaitu 0,001 dimana nilai sig < 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan nilai NLR pada pasien positif Covid-19 dan negatif Covid-19. Sedangkan pada nilai ALC didapatkan nilai signifikansi 0,038 yang artinya nilai sig < 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan nilai ALC pada pasien positif Covid-19 dan negatif Covid-19. Berdasarkan data hasil penelitian didapatkan NLR 8,40 (pasien positif Covid-19) dan 4,87 (pasien negatif

Covid-19) sedangkan nilai ALC 1,44 (pasien positif Covid-19) dan 1,80 (pasien negatif Covid-19) hal ini sejalan dengan penelitian Danis Pertiwi pada tahun 2022 yang mengatakan bahwa nilai NLR pada pasien positif Covid-19 mengalami peningkatan yang dikarenakan virus SARS-CoV-2 yang mengikat ACE2 direspon oleh tubuh melalui imunitas bawaan yang kemudian diekspresikan dengan meningkatkan neutrofil dan makrofag untuk membunuh pathogen, virus dan sel terinfeksi hancur akan menyebabkan kerusakan jaringan yang memicu pelepasan sitokin dan menyebabkan inflamasi meluas berakibat nilai NLR yang meningkat, nilai NLR yang tinggi menunjukkan ketidakseimbangan respon inflamasi, pada inflamasi sistemik yang dipicu oleh virus SARS-CoV-2 akan menyebabkan apoptosis limfosit dan menekan imunitas seluler CD4 dan CD8 yang membuat nilai ALC menurun.

Pada penelitian khamidun nisak pada tahun 2022 Pada *early stage*, nilai ALC dan NLR normal. Memasuki puncak masa inkubasi (hari ke-14) nilai ALC menurun dan NLR akan meningkat. Namun setelah dilakukan pengobatan, nilai NLR menurun dan menunjukkan indikasi yang baik.

Neutrofil merupakan komponen penting dalam lekosit yang secara aktif menuju sistem organ imunitas, bila ada virus Neutrofil akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam jumlah yang besar untuk menginduksi kerusakan dari DNA sel dimana menyebabkan virus keluar sel, kemudian *Antibody Dependent Cell Mediated Cell* (AICDCC) akan menyerang virus dan menyebabkan imunitas humoral. Nilai NLR yang tinggi dapat menentukan tingkat keparahan dan memprediksi prognosis yang buruk sehingga dapat mengidentifikasi resiko pasien Covid-19 untuk mendapatkan obat yang sesuai untuk mengurangi jumlah kematian di rumah sakit, nilai ALC dapat menggambarkan kondisi patologi pasien Covid-19 sebagai penanda tingkat keparahan infeksi. Peningkatan Neutrofil dan penurunan limfosit menggambarkan ketidakseimbangan antara respon imun non spesifik (Neutrofil) dan respon imun adaptif (limfosit), pada kasus parah nilai NLR yang tinggi mengindikasikan disregulasi dari sistem imun yang berat dan respon imun non spesifik yang berlebihan. Proses penurunan limfosit dimana respon sel T terganggu selama infeksi SARS-CoV-2 akut terjadi aktivasi makrofag, sel T dan sel B akan merespon dengan menghasilkan sitokin dan kemokin proinflamasi, dan hal itu akan mendorong penipisan dan pelemahan sel T yang dipengaruhi sel dendritik yang matang yang migrasi menuju organ limfoid untuk mengaktifkan sel T yang dapat menyebabkan limfositopenia.

#### IV. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan nilai NLR ( $p = 0,001$ ) dan nilai ALC ( $p = 0,038$ ) pada pasien positif Covid-19 dan negatif Covid-19. Rerata kadar NLR pada pasien positif Covid-19 adalah 8,40 dan pada pasien negatif Covid-19 adalah 4,87 Rerata nilai ALC pada pasien positif Covid-19 adalah 1,44 dan pada pasien negatif Covid-19 adalah 1,80.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

*Terimakasih saya sampaikan untuk kedua orang tua yang telah membantu kelancaran penelitian initerutama dalam pendanaan dan saya ucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan waktu, bimbingan serta saran yang membantu dalam penelitian ini.*

#### REFERENSI

- [1] D. N. Aisyah, C. A. Mayadewi, H. Diva, Z. Kozlakidis, Siswanto, W. Adisasmito, "A spatial-temporal description of the SARS-CoV-2 infection in Indonesia during the first six months of outbreak." *Jurnal PLoS ONE*, vol. 15 no.12: e0243703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243703>, Desember 2020 [Accessed 12 May 2023]
- [2] M. Amri. "Perbandingan Nilai Neutrofil Limfosit Raltio (NLR) Pada Orang Dewasa Dengan Kasus Positif Dan Negatif Covid-19 di RSUD Pondok Gede." Vol 2. Desember 2020. [diakses 5 April 2023]

- [3] WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Disease Dashboard. Januari 2020. [diakses 6 April 2023]
- [4] N. U. Masrika, M. Hasan, Y. Yusran, S. Buyung. "Karakteristik pasien COVID-19 di rumah sakit umum daerah Dr.H.Chasan Boesoerie." *JUMANTIK (jurnal ilmu penelitian kesehatan)*, vol. 7 no.3 pp.255. doi: 10.30829/jumantik.v7i3.11676. Mei 2020. [diakses 8 April 2023]
- [5] J. Wagner, A. DuPont, S. Larson, B. Cash, A. Farooq. "Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid19:" A retrospective cohort review. *Int J Lab Hematol*. vol. 6 no. 42,pp.761–5.January 2020. [Accessed 14 April 2023]
- [6] N. Fitriani, "Tinjauan Pustaka Covid-19," *Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis*. Semantik Scholar, DOI : 10.33024/jmm.v4i3.3174, Januari 2022 [diakses 5 April 2023]
- [7] Lagunas, F. A. Rangel, "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>, *Lancet*. 395, pp. 497–506, May 2020 [Accessed 12 may 2023]
- [8] D. Hu, C. Zhu, L. Ai, T. He, Y. Wang, F. Ye, L. Yang, C. Ding, X. Zhu, J. Zhu , B. Hassan, Y. Feng, W. Tan, C. Wang, " Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats". *Jurnal Emerg Microbes Infect* vol.7 no.154. doi: 10.1038/s41426-018-0155-5, January 2008. [Accessed 5 April 2023]
- [9] E. Vafadar, A. Teimouri, R. Rezaee, N. Morovatdar, M. Foroughian. "Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr) and white blood cells count are associated with higher covid19 mortality." *Am J Emerg Med*. January 2020, pp 11-4 [Accessed 14 April 2023]
- [10] F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in wuhan," china: a retrospective cohort study. *Lancet*;395(10229):1054-62. December 2020 [Accessed 13 April 2023]
- [11] Q. Zhao, M. Meng, R. Kumar, Y. Wu, J. Huang, Y. Deng, Z. Weng, L. Yang. "Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) infections, "A systemic review and meta-analysis.*International journal of infectious disease : IJID : official publication of the International Society for Infection Disease*, vol. 96 pp. 131-135 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086> .May 2020. [Accessed 14 April 2023]

**Conflict of Interest Statement:**

*The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.*