

## Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictor of Severity in Covid-19 Patients

Fasni Halil<sup>1</sup>, Marwah Widuri Anwar<sup>1</sup>, Sundari<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Khairun Ternate, Maluku Utara Indonesia;

<sup>2</sup>Laboratorium Bioteknologi UPT LDT Universitas Khairun Ternate, Maluku Utara Indonesia;

### Article History

Received : February 28<sup>th</sup>, 2022

Revised : March 20<sup>th</sup>, 2022

Accepted : April 11<sup>th</sup>, 2022

\*Corresponding Author:

**Sundari,**

Laboratorium Bioteknologi  
UPT LDT Universitas Khairun  
Ternate, Maluku Utara  
Indonesia;

Email: [sundari@unkhair.ac.id](mailto:sundari@unkhair.ac.id)

**Abstract:** Early identification is needed to predict the condition of patients who are at risk of worsening symptoms to become more severe. Simple laboratory tests such as measurement of the neutrophil-lymphocyte ratio are known to be used as factors to determine the patient's prognosis in various clinical situations. The purpose of this study was to analyze the value of the neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor factor for COVID-19. This study is retrospective, using medical record data of 327 Covid-19 patients at the Dr Chasan Boesoirie Hospital Ternate from April to September 2021. Subjects were classified as not severe and severe COVID-19. The value of the neutrophil-lymphocyte ratio was determined based on the results of a routine blood test (sysmex XN-1000B3 BF). Data were analyzed using SPSS version 16, Pearson's test to determine the relationship between NLR and severity and using the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve to determine the strength of the relationship with the Cut-off value,  $p < 0.05$  and AUC to determine the sensitivity and specificity of NLR to COVID-19 severity. Results: From 327 subjects consisting of 229 non-severe and 98 severe, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in the non-severe ( $3.45 \pm 2.02$ ) was significantly different from the severe ( $9.73 \pm 5.64$ ) ( $p < 0.00$ ). The ROC (Receiver operating Characteristic) curve shows that the NLR has a sensitivity of 83%, specificity of 82% with a cut-off of 3.5 with a positive predictive value (PPV) of 88.2% and a negative predictive value (NPV) of 83.6%. The results of this study can be used as a reference for determining clinical prognosis using neutrophil ratio data.

**Keywords:** Neutrophil-lymphocyte Ratio (NLR), Covid -19, predictors, disease severity.

### Pendahuluan

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2* (SARS-CoV-2 (Kementerian Kesehatan, 2020), Pada tanggal 31 Desember 2019, WHO melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai jenis baru coronavirus pada tanggal 7 Januari 2020, dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (Kementerian Kesehatan, 2020). Sebagian besar pasien yang terinfeksi COVID-19 memiliki gejala klinis yang ringan

bahkan tanpa gejala, sedangkan pasien dengan gejala sedang-berat dapat secara progresif menjadi lebih buruk seperti gagal pernafasan akut, sindroma distres pernafasan akut, asidosis metabolik, koagulopati, dan syok sepsis (Lee., *et al*, 2018; Choundhary *et al.*, 2017; WHO, 2017; Vegano *et al.*, 2005; Bhat *et al.*, 2017; Guclu *et al.*, 2017). 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 (Liu *et al.*, 2020). Salah satu penyebab infeksi adalah inflamasi. Respon

inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, dengan demikian dapat menyebabkan ketidakseimbangan dari respon imun. Oleh karena itu, pengembangan biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor yang potensial dalam prognosis dari pasien COVID-19 (Lagunas, 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. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dapat dipertimbangkan sebagai *biomarker* yang independen dalam mengindikasikan *outcome* yang buruk (Yang et al., 2020; Gao et al., 2014). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis nilai rasio neutrofil-limfosit sebagai faktor prediktor COVID-19. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu acuan penentuan prognosis klinis menggunakan data rasio neutrophil pada pasien Covid 19.

## Bahan dan Metode

### Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah desain deskriptif retrospektif dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*). Subjek penelitian adalah penderita covid 19 yang didiagnosis klinisi dan terkonfirmasi dengan tes PCR. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik dan di rekam medik RSUD Dr Chasan Boesoirie Ternate mulai bulan April – September 2021.

Populasi penelitian adalah pasien covid 19 yang menjalani rawat rawat inap RSUD Dr Chasan Boesoirie Ternate yang didiagnosis Covid-19 dengan PCR dan pemeriksaan darah rutin dengan menggunakan sysmex XN-1000B3 BF dan di klasifikasikan sebagai non severe bila gejala non pneumonia sampai mild pneumonia dan severe bila ditemukan distress pernapasan (pernapasan  $\geq 30$  kali/menit. saturasi

oksigen  $< 93$  dan sampai mengalami kematian dalam 36 -72 jam.

Data dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 16 dan korelasi Pearson untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan derajat keparahan serta menggunakan kurva ROC (*Receiver operating Characteristic*) untuk mengetahui kekuatan hubungan dengan nilai Cut-off  $< 0.05$  serta AUC untuk mengetahui sensitivitas dan spesifitas NLR terhadap tingkat keparahan covid- 19.

## Hasil dan Pembahasan

### Data Hasil Penetiliatn

Penelitian dilaksanakan di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik dan di ruang rawat inap covid - 19 RSUD Dr Chasan Boesoirie Ternate. Sebanyak 363 subjek terkonfirmasi positif Covid-19 diikutkkan, kemudian 36 subjek dieklusi karena data tidak lengkap. Dari 327 subjek yang memenuhi kriteria terdiri dari non severe sebanyak 229 subjek sedangkan severe sebanyak 98 subjek

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=327)

Variabel	N	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki	180	55
Perempuan	147	46
<b>Usia</b>		
< 30 Th	23	7
30-49 Th	195	60
$\geq 50$ Th	109	33
<b>Tingkat Keparahan</b>		
Non Severe	229	70
Severe	98	30

Sumber data 2021

Pada Tabel 1 menunjukkan subjek laki-laki sebanyak 180 subjek (55%) dan perempuan sebanyak 147 (46 %) dengan rentang usia terbanyak 30-49 tahun sebanyak 195 subjek (60%). Dari 327 subjek covid -19 terdapat non severe sebanyak 229 ( 70 %) dan severe sebanyak 98 orang (30 %).

Tabel 2. Usia rata-rata, Neutrofil, Lymfosit, NLR

Variabel	Min	Max	Mean±SD
Usia	22	79	45.62±12.7
Neutrofil	24.4	98.8	68.96±15.48
Limfosit	2.3	45.6	18.64±9.29
NLR	1.1	27.6	5.32±4.55

Sumber data 2021

Pada Tabel 2 menunjukkan usia rata-rata subjek adalah 45.62 ±12.7 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Guan *et al.*, bahwa usia produktif dengan tingkat aktivitas dan mobilitas yang tinggi mudah untuk terinfeksi covid-19.<sup>6</sup> Nilai NLR bervariasi antara 1.1 – 27,6 dengan rata-rata 5.32±4.55. Pada penelitian ini diperoleh nilai netrofil dari 24.4-98.8 dengan rata-rata 68.96±15.48. Efek dari peningkatan netrofil dapat menyebabkan sitotoksitas, kerusakan jaringan kolateral dan stasis vaskular. Peningkatan yang signifikan dari netrofil pada penderita covid-19 diikuti dengan limfopenia pada lebih dari 40 % kasus covid-19<sup>7</sup>. Komplikasi pada pasien Covid -19 dapat terjadi karena ketidakseimbangan netrofil dan limfosit yang menjadi petanda inflamasi yang berat dan dapat menyebabkan disfungsi organ, sepsis dan sindroma gangguan pernapasan akut (Rodriguez *et al.*, 2020).

Netrofil memegang peranan penting pada respon imun non spesifik yang menyebabkan gangguan dan kematian pada organ, sedangkan limfosit berperan utama pada respon inflamasi. Peningkatan NLR menunjukkan ketidakseimbangan pada respon inflamasi dan sebagai marker keparahan penyakit (Darnifayanti *et al.*, 2012).

Tabel 3. Nilai NRL pada tingkat Keparahan penyakit

Variabel	Tingkat Keparahan	n	Mean±SD	p
NLR	Non-severe	229	3.45±2.02	< 0,00
	Severe	98	9.73±5.64	

Sumber data, 2021

Pada Tabel 3 menunjukkan NLR lebih tinggi pada kelompok severe (9.73 ±5.64) dibandingkan kelompok non severe (3.45±2.02)

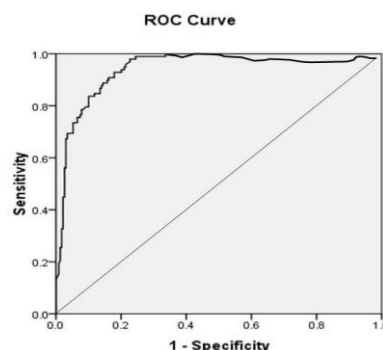
( $p < 0.00$ ). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan dengan derajat keparahan covid -19 sesuai dengan penelitian (Liu *et al.*, 2020).

Tabel 4. Nilai Cut-off dari NLR, sebagai prediktor keparahan Covid 19

variabel	AUC	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	PPV (%)	NPV (%)
NLR > 5	0.946	83	82	88.2	83.6

Sumber data 2021

Selanjutnya dapat dilihat pada Gambar 1 tentang Kurva ROC NLR terhadap penyakit covid 19 pada pasien yang diteliti



Gambar.1 Kurva ROC NLR terhadap penyakit covid 19

Pada Tabel 4 menunjukkan hasil dari analisis *receive operating characteristics* (ROC). Pada area under the curve (AUC) dari NLR adalah 0.946 [95% CI (0.822 – 0.975);  $P < 0.001$ ] dan nilai cut-off NLR  $\geq 3.5$  sebagai nilai threshold optimal untuk prediksi keparahan covid-19 pada saat masuk RS dengan sensitivitas 83%, spesifisitas 82% , positive predictive value (PPV) 88.2 % sedangkan Negative predictive value (NPV) 83.6%.

Berdasarkan analisis Table 4 dan Gambar 1 diketahui bahwa nilai cut-off NLR  $\geq 3.5$  sebagai nilai threshold optimal untuk prediksi keparahan covid-19 pada saat masuk RS dengan sensitivitas 83%, spesifisitas 82%, positive predictive value (PPV) 88.2% sedangkan Negative predictive value (NPV) 83.6%. Hal ini menunjukkan bahwa nilai NLR dapat digunakan sebagai petanda prediktor keparahan Covid-19. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang

dilakukan oleh Sun *et al* (Peng *et al.*, 2019; Darnifayanti, 2012; Kame *et al.*, 2017; Mittal, *et al.*, 2018). Meningkatnya NLR akibat peningkatan netrofil dan penurunan limfosit. Nilai NLR merefleksikan ketidakseimbangan antara respon imun non spesifik (netrofil) dan respon imun adaptif (limfosit). Pada kasus yang parah, peningkatan NLR yang lebih tinggi mengindikasikan disregulasi dari sistem imun yang berat dan tidak dapat mengurangi respon imun non spesifik yang berlebihan (Camacho *et al.*, 2013; Dewitte *et al.*, 2017). Respon inflamasi yang berlebihan ini dapat menyebabkan badai sitokin dan kerusakan jaringan yang lebih luas (Vabret *et al.*, 2020).

### Pembahasan

Pada saat virus SARS –Cov-2 berikatan dengan reseptor *angiotensin – converting enzyme 2* (ACE2) dan memasuki sel epitel alveolar, tubuh akan merespon imunitas bawaan (*innate immunity*) melalui *Toll like receptors* yang diekspresikan oleh peningkatan netrofil dan makrofag yang berperan dalam fagositosis dan proses penghancuran patogen bersama –sama dengan sel yang terinfeksi. Penghancuran virus dan sel-sel yang terinfeksi menyebabkan kerusakan jaringan yang memicu pelepasan pro inflamasi dan memperluas peradangan sehingga menyebabkan peningkatan NLR. Selain itu limfosit T juga berperan dalam respon imun tubuh terhadap infeksi SARS -COV-2. Limfosit-T CD4 akan mengaktifkan limfosit B untuk menghasilkan immunoglobulin, sedangkan limfosit T CD8 akan menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Beberapa penelitian membuktikan bahwa penurunan jumlah limfosit perifer (limfopenia) menunjukkan keparahan sepsis (Guan, 2020).

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai prediktor dari keparahan Covid -19 melalui analisis kurva ROC dengan AUC = 0.946 ( $p < 0.00$ ), dengan cut-off NLR adalah  $\geq 3.5$  dengan sensitivitas 83%, spesifisitas 82% dengan PPV 88,2% dan NPV 83,6%. Penelitian ini berbeda dengan penelitian oleh Liu *et al* menunjukkan cut-off NLR  $> 3.13$  dengan sensitivitas dan spesifisitas 87.5%; 71,7% yang dipakai sebagai faktor risiko independent dari covid -19 dan juga penelitian oleh Yang *et al* menunjukkan cut-off

NLR 3.3 dengan sensitivitas 88% dan spesifisitas 63.6% yang digunakan sebagai faktor prognostik dan mengevaluasi keparahan dari covid -19

Beberapa keterbatasan dari penelitian ini adalah, pertama menggunakan data sekunder hanya pada satu center penelitian sehingga eksperimen datanya terbatas. Kedua hanya menggunakan 1 jenis perhitungan (hanya NLR), ketiga data pasien dengan kategori *mild illness* tidak ada.

### Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai rasio neutrophil -limfosit (NLR) pada penderita covid-19 yang parah lebih tinggi dibandingkan dengan non parah. Cut-off NLR  $\geq 3,5$  dapat digunakan sebagai prediktor tingkat keparahan Covid- 19 dengan sensitivitas 83%, spesifisitas 82% serta nilai AUC 0.946. Disarankan untuk penelitian lanjutan dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan ditambah dengan menghitung jumlah ALC, dan PLR sebagai faktor prediktor lain dari keparahan covid-19

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Khairun yang telah memberikan Hibah penelitian PKUPT pada Fakultas Kedokteran tahun anggaran 2021.

### Referensi

- Bhat, R. (2017). Platelet indices in neonatal sepsis: A review. *World J Clin Infect Dis*, 7(1): 6-10.
- Camacho-Gonzales, A., Spearman, P.W., & Stoll, B.J. (2013). Neonatal infectious disease.Evaluation of neonatal disease. *Pediatr Clin N Am*, 60: 367-389.
- Choudhary, D.K., Tiwari, A.K., Narang, S., & Chhabra, J. (2017). Correlation of platelet count and platelet indices with neonatal sepsis - Diagnostic and prognostic indicator. *International Journal of Pediatric Research*, 4(8): 511-518
- Darnifayanti (2012). Rasio Neutrofil Imatur Dengan Neutrofil Total Dalam

- Menegakkan Diagnosis Dini Sepsis Bakterialis Pada Neonatus, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera.
- Dewitte, A., Lepreux, S., Villeneuve, J., Rigother, C; Combe, c., Ouattara, A, Ripoche, J. (2017). Blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critical ill patients? *Annals of Intensive Care*, 7: 115-133.
- Gao, Y, Li, Y., Yu, X., Guo, S., li, X., Sun, T., Lan, C., Lavergne, V., Ghannoum, M., & Li, L. (2014). The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLOS One*, 9(8): 1-7.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, & He J, (2019). Clinical characteristics of Coronavirus disease in China. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020; (18): 1708-20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032> (accessed 26 Sept, 2020)
- Guclu, E., Durmaz, Y, & Karabay, O. (2013). Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African Helath Sciences*, 13(2): 333-338.
- Kame, T.K., Joshi, D.D., Zile, U., & Patil, S. (2017). Study of platelet count and platelet indices in neonatal sepsis in tertiary care institute. *VIVP Journal of Medical Sciences*, 4(1): 55-60.
- Kementrian Kesehatan (2020). Pedoman pencegahan dan pengendalian Coronavirus disease. 2020; 1 (revisi ke-5); 1-125.
- 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)
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, & Li C, (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 Coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*, 2020; 18: 1.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, & Wang HHX, (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*, 2020; 17(28): 1-7.
- Mittal, A., Arya, S., Charan, L., Saluja, S., & Chellani, H. (2018). Evaluation of platelet indices as additional diagnostic tool for neonatal sepsis. *Astocyte*, 4: 205-209.
- Orak, M., Karakoc, Y, Ustundag, M., Yildirim, Y., Celen, M.K., Guloglu, C. 2018.
- Peng J, Qi D, Yuan G, Deng X & Mei Y (2019). Daignostic value of peripheral hematologic markers for corona virus disease 2019 (COVID-19): a multicenter cross-sectional study: *J Clin: ab Anal*. 2020; 34(10): e23475 doi: 10.1002/jcla23475.
- Rodriguez-Morales, Aj, Cardona Ospina, Gutierrez-Ocampo (2020). Clinical Laboratory and imaging features of covid-19: A sysmatic review and metaanalysis, *Travel Med Infect Dis*, 34:1011623
- Sun S, Cai X, Wang H, He G, & Lin Y, (2020). Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*. Elsevier; 507: 174-180.
- Vabret N, Britton GJ (2020). Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity*, 2020; 52(6):910-941
- Vergano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, (2005). Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005; 90.
- Wang Y, Chen Y, & Qin Q, (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel Corona virus pneumonia (COVID-19) implicated spesial control measures. *J Med Virol*, 2020; 92(6); 568-76.
- WHO (2017). Sepsis and Other Infectious Condition of the Newborn. Global health Observatory data repository. [www.who.int/gho/data/view.main.CM1002017WO](http://www.who.int/gho/data/view.main.CM1002017WO) RLD-CH12. Diakses Oktober 2020.

Yang AP, Liu JP, Tao WQ, & Li HM (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*, 2020: 106504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504> (accessed 9 April, 2020).